

ANNÉE 1941

N^o.....

404

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques LAVAGNE

Né le 10 Septembre 1909, à Grigny (S.-et-O.)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉTHIONINE

(acide α amino γ méthylthiobutyrique)

DANS LE SANG HUMAIN NORMAL
ET PATHOLOGIQUE

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

ANNÉE 1941

N°

THÈSE
POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jacques LAVAGNE

Né le 10 Septembre 1909, à Grigny (S.-et-O.)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE LA MÉTHIONINE

(acide α amino γ méthylthiobutyrique)

DANS LE SANG HUMAIN NORMAL
ET PATHOLOGIQUE

Président de Thèse : M. LOEPER, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 91

1941

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale.....	STROHL.
Chimie médicale.....	POLONOVSKI
Bactériologie	ROBERT DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY-RADOT.
Pathologie chirurgicale.....	MONDOR.
Anatomie pathologique.....	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale.....	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée....	HENRI BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.	CHIRAY.
	ABRAMI.
Clinique médicale.....	FIESSINGER.
	LOEPER
	RATHERY.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des ma-	
ladies de l'encéphale.....	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies cutanées et syphi-	
litiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	LEMIERRE.
	CUNEO
Clinique chirurgicale.....	GOSSET
	GREGOIRE
	LENCRMANT.
Clinique ophtalmologique.....	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.....	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique.....	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et ortho-	
pédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.....	HARVIER.
Clinique oto-rhino-laryncologique.....	LEMACTRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	PIERRE DUVAL.
Clinique propédeutique.....	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose.....	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'a-	
dulte	MATHIEU.
Clinique cardiologique	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	CLOVIS VINCENT.
Assistance Médico-Sociale.....	N...
	HAZARD.
Professeurs sans chaire.....	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.

II. — AGREGÉS EN EXERCICE

MM.

Pathologie chirurgicale..	AMELINE.
Pathologie médicale.....	BARIETY.
Pathologie médicale	BERNARD ETIENNE.
Hydrologie.....	BESANCON JUSTIN.
Bactériologie.....	BONNET.
Chimie	BOULANGER.
Pathologie médicale.....	BOULIN.
Pathologie médicale.....	BROUET.
Clistologie	BULLIARD.
Pathologie médicale.....	CACHERA.
Anatomie	CORDIER.
Pathologie médicale	COSTE.
Urologie	COUVELAIRE.
Anatomie pathologique	DELARUE.
Pathologie médicale	DELAY.
Physique	DEGREZ H.
Médecine légale	DESOLLE.
Obstétrique	DIGONNET.
Physique	DOGNON.
Pathologie chirurgicale	FEVRE.
Pathologie chirurgicale..	FUNCK-BRENTANO
Parasitologie	GALLIARD.
Pathologie médicale.....	GARCIN.
Anatomie pathologique	Mlle GAUTHIER-VILLARS
Physiologie	GAYET.
Pathologie médicale.....	DE GENNES.

MM.

Histologie	GIROUD.
Pathologie médicale.....	HAGUENAU.
Oto-rhino-laryngologie .	HALPHEN.
Hygiène	JOANNON.
Obstétrique	LACOMME
Obstétrique	LANTUEJOUL.
Parasitologie	LAVIER.
Pathologie médicale	LELONG.
Pathologie expérimentale	LEMAIRE.
Pathologie médicale ...	LENEGRE.
Pharmacologie	Mlle J. LEVY.
Pathologie médicale	MARCHAL.
Pathologie chirurgicale	MENEGAUX.
Pathologie médicale ...	MOLLARET.
Pathologie médicale	MOUQUIN.
Pathologie chirurgicale	PATEL.
Pathologie chirurgicale .	PETIT-DUTAILLIS.
Ophtalmologie	RENARD.
Physiologie	RICHET.
Pathologie chirurgicale	SENEQUE.
Pathologie chirurgicale .	SICARD.
Pathologie médicale	SOULIE.
Obstétrique	SUREAU.
Pathologie médicale	TURPIN.
Pathologie chirurgicale .	WILMOTH.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

Pathologie chirurgicale..	ALGLAVE.
Pharmacologie	BUSQUET.
Physiologie	CHAILLEY-BERT.
Obstétrique	GUÉNIOT.
Pathologie chirurgicale..	HEITZ-BOYER.
Médecine légale.....	PIEDELIEVRE.

MM.

Pathologie chirurgicale..	LARDENNOIS.
Obstétrique	LE LORIER.
Parasitologie	NEVEU-LEMAIRE.
Obstétrique	VAUDESCAL.
Anatomie pathologique..	HUGUENIN.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.
ALAJOUANINE.
BRULÉ.
CATHALA.
CHABROL.
CHEVALIER.
DONZELOT.
DUVOIR.
GASTINEL.
LAROCHÉ G.
LIAN.
MOREAU.
SEZARY.

} Clinique
médicale.

MM.
BASSET.
BROCQ.
CADENAT.
GATELLIER.
de GAUDART
d'ALLAINES
LEVEUF.
MOULONGUET
MOURE.
QUENU.
VELTER.

} Clinique
chirurgicale

MM.
ECALLE
METZGER.
PORTES
VIGNES

} Clinique obstétricale

V. — CHARGÉS DE COURS

Education physique.....
Radiologie clinique.....
Stomatologie
Puériculture

MM.
CHAILLEY-BERT, agrégé.
LEDoux-LEBARD.
RUPPE.
WEIL-HALLÉ.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MES PARENTS

A TOUS LES MIENS ET A MES AMIS

A MON ONCLE

LE DOCTEUR ANDRÉ BERGERON

Chef de Laboratoire honoraire
des Hôpitaux de Paris

*Mon premier maître à qui je
dois tant.*

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR LOEPER

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine

Qui a bien voulu m'accueillir dans son service, en hommage de profonde gratitude pour la bienveillance qu'il m'a témoignée.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR POLONOVSKI

Professeur de Chimie à la Faculté de Médecine de Paris
Membre de l'Académie de Médecine

Faible témoignage de ma reconnaissance pour l'hospitalité qu'il a bien voulu m'offrir dans son laboratoire et pour l'intérêt qu'il a pris à ce travail.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CLERC

Professeur de Clinique Médicale
Membre de l'Académie de Médecine

A MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

Professeur de Clinique Chirurgicale
Membre de l'Académie de Chirurgie

*Dont j'ai eu l'honneur d'être
le collaborateur, en témoignage
de gratitude pour leur bien-
veillance et pour toutes les
marques de confiance qu'ils
m'ont données.*

A TOUS MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR A. LESURE

Président de la Société de Pharmacie
Chef de Laboratoire à la Faculté de Médecine

*Qui m'a proposé le sujet de
cette thèse et qui a toujours
été pour moi un maître et un
ami, en témoignage de respec-
tueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR C. LEFEVRE

Ancien Président de la Société de Pharmacie

*Qu'il veuille bien accepter,
avec tous mes remerciements,
la dédicace de ce travail pour
lequel il n'a cessé de me pro-
diguer les conseils les plus
précieux.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. RANGIER

Chef des travaux pratiques de chimie
à la Faculté de Médecine de Paris

*Auprès de qui j'ai travaillé,
en témoignage de reconnais-
sance pour ses encouragements
et ses conseils.*

AU DOCTEUR PIERRE DESGREZ

En toute amitié.

INTRODUCTION

Monsieur le Professeur LOEPER dont les travaux sur le soufre en biologie sont réunis en un ouvrage (1) universellement connu dans le monde scientifique, a bien voulu nous confier chez des malades de son service, l'étude de certain constituant soufré des matières protéiques, récemment découvert.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à Monsieur le Professeur POLONOVSKI, qui en nous ouvrant les portes de son laboratoire de la faculté, nous a permis de mener à bien ce travail et à Monsieur le Docteur RANGIER, chef des travaux pratiques de chimie dont les conseils ont été si précieux.

Le travail que nous exposons a pour objet d'étudier la méthionine dans le sang de sujets normaux et pathologiques. Afin d'examiner les variations de la méthionine dans ses rapports avec les anomalies résultant d'états pathologiques, nous avons choisi des cas où le laboratoire pouvait fournir d'utiles com-

pléments à la clinique. Nous avons donc ajouté aux dosages de méthionine dans le sang de nos malades, les résultats des examens chimiques, bactériologiques et histologiques qui ont été pratiqués et nous espérons avoir atteint le but que nous nous étions proposé.

Nous aurions pu étudier en outre les variations d'autres éléments soufrés du sang et en particulier la cystéine et la thiohistidine, mais ces recherches fort longues et très délicates auraient été hors de proportion avec notre sujet.

Notre thèse comprend trois parties :

La première est l'exposé des connaissances actuelles sur la méthionine au point de vue physico-chimique et physiologique.

La deuxième comprend nos recherches personnelles sur les dosages de la méthionine dans le sang de sujets normaux et de sujets pathologiques.

La troisième est réservée : 1°) aux conclusions que l'on peut tirer des connaissances acquises par divers auteurs et des investigations auxquelles nous nous sommes livré, et 2°) à l'index bibliographique.

PREMIÈRE PARTIE

***LES CONNAISSANCES ACTUELLES
SUR LA MÉTHIONINE***

CHAPITRE PREMIER

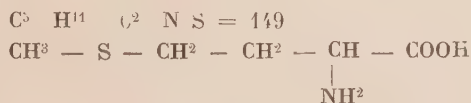
Généralités

I. — HISTORIQUE

C'est en 1923 que MUELLER (2) isole la méthionine des produits d'hydrolyse de la caséine et en 1928 que BARGER et COYNE (3) en établissent la constitution et en réalisent la synthèse. WINDUS et MARVEL (4) (5), puis BARGER et WEICHSELBAUM (6) (7) confirment peu d'années après la formule de constitution. Enfin PIRIE (8) et HILL et ROBSON (9) perfectionnent la méthode de préparation à tel point que la méthionine devient un des amino-acides les plus faciles à obtenir.

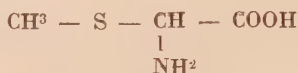
II. — FORMULES DE LA MÉTHIONINE DE SES HOMOLOGUES ET DE SES DÉRIVÉS

La méthionine est l'acide α amino γ -méthylthiobutyrique ou S méthylhomocystéine.

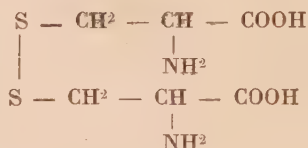


Les autres aminoacides soufrés sont :

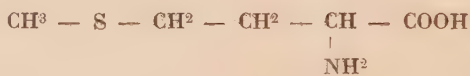
la cystéine



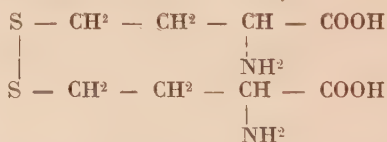
la cystine



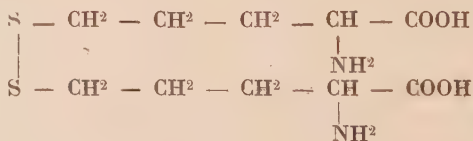
l'homométhionine, homologue supérieur de la méthionine



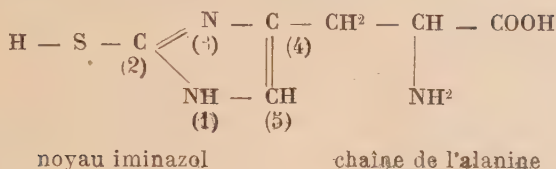
l'homocystine, homologue supérieur de la cystine provenant de la déméthylation et de la condensation de deux molécules de méthionine



la pentocystine qui est l'homologue supérieur de l'homocystine



la thiohistidine ou thioiminazol



La *chéiroline*, sénevol extrait de la giroflée dérive probablement de la méthionine :



III. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

La méthionine est un corps solide qui cristallise dans l'acétone diluée sous forme de lamelles ou de rosaces incolores, fondant à $+ 283^\circ$ en se décomposant ; son pouvoir rotatoire lévogyre est $\alpha_D = -7^\circ,2$ en solution à 3 %. — La cristallisation en milieu aqueux ou alcoolique fournit des tablettes blanches fondant à $+ 272^\circ$ en se décomposant, dont le pouvoir rotatoire lévogyre est $\alpha_D = -11^\circ,77$ en solution à 2 % (10).

Elle est soluble dans l'eau froide, ce qui la distingue de la cystéine et de la cystine qui le sont fort peu. Le même caractère physique se retrouve en présence de l'alcool : à l'ébullition 1000 cm³ d'alcool dissolvent 2 gr. 50 de méthionine et 0 gr. 83 de cystine. La méthionine est soluble dans l'alcool butylique et insoluble dans les autres solvants organiques.

Les valeurs de sa constante de dissociation et de son point isoélectrique sont caractéristiques des acides aminés (11) :

$$p\ k'a = 9,21$$

$$p\ k' = 11,72$$

$$\text{point isoélectrique} = 5,74$$

IV. — PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

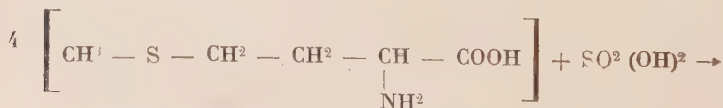
1°) La méthionine possède les propriétés des acides aminés, propriétés que nous n'avons pas à exposer ici et que l'on trouvera en détail dans les ouvrages de POLONOVSKI et ses collaborateurs (12), (12 a).

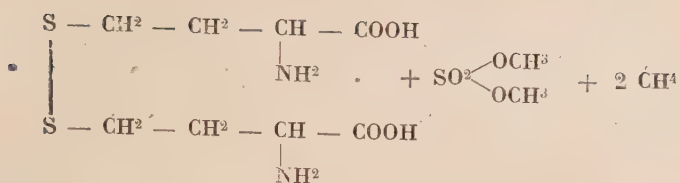
2°) En sa qualité d'amino-acide soufré, elle présente la particularité d'une liaison très stable entre le groupe CH^2 et le soufre. Ce dernier peut être détaché par fusion alcaline au moyen de sodium ; il se produit alors une perte par volatilisation qui rend cette réaction inutilisable pour le dosage.

3°) La méthionine jouit de propriétés caractéristiques :

a) Action des acides.

En présence d'acide sulfurique moyennement concentré on obtient, à chaud, l'homologue supérieur de la cystine, l'homocystine. La réaction peut théoriquement s'interpréter comme suit :





Il se formerait du sulfate de méthyle et du méthane.

Si l'on fait agir l'acide iodhydrique, qui renferme de l'iode libre, il se produit au lieu de méthane et de sulfate de méthyle, de l'iodure de méthyle. Cette réaction, caractéristique du groupement thiolméthyle ($\text{CH}_3 - \text{S}$) en l'absence de méthoxyde ($\text{CH}_3 - \text{O} -$), permet le dosage de la méthionine dans les matières protéiques, pourvu qu'elles ne contiennent pas de groupements éthers méthyliques ou éthyliques (11).

b) Action des oxydants.

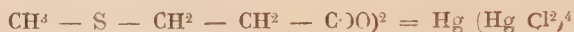
LEFEVRE et RANGIER ont montré que sous l'action de l'eau de brôme, la méthionine s'oxyde en donnant une sulfone ($-\text{SO}_2-$) très soluble dans l'alcool d'où elle cristallise ; tandis que la cystine, dans les mêmes conditions, donne un acide sulfonique ($-\text{SO}_2 - \text{OH}$) (13).

TOENNIES et CALLAN (14) ont étudié l'action de l'eau oxygénée sur la méthionine ; elle est oxydée beaucoup plus facilement que la cystine et la cystéine même en l'absence de catalyseurs métalliques, le cuivre en particulier. La vitesse de la réaction croît avec l'acidité du milieu sauf en présence de l'ion molybdate Mn O_4 .

D'autre part, la méthionine est comme la cystine et les hydroxyamino-acides, sensible à l'oxydation par l'acide periodique (NICOLET et SHINN (15)).

c) Réactions de précipitation et de coloration.

Le chlorure mercurique forme avec la méthionine un complexe insoluble en milieu neutre, qu'on peut utiliser pour l'isolement de cette dernière ; TOENNIES et KOLB (16) ont étudié la nature de la réaction qui aboutit à la formation d'un précipité de formule :



Elle nécessite la présence simultanée d'ions mercuriques et de molécules de chlorure mercurique. Les autres amino acides forment dans les mêmes conditions des complexes solubles.

Les sels de cuivre solubles donnent avec la méthionine une combinaison insoluble ; à chaud il se produit une coloration bleue, non spécifique. Cependant une réaction colorée avec le chlorure cuivrique en solution chlorhydrique apparaît comme spécifique de la méthionine à l'exclusion des autres amino acides naturels. Elle a été signalée par KOLB et TOENNIES (17).

La méthionine forme un paratoluène sulfonate fondant à $+ 164^\circ - + 165^\circ$. Cette réaction s'applique à tous les amino-acides même non soufrés.

L'hélianthate de méthionine est cristallisé.

La combinaison de la méthionine avec le chlorure de benzoyle est soluble dans les alcalis dilués alors que la cystine donne avec le même corps des cristaux insolubles (11).

CHAPITRE II

Préparation et Synthèse

I. — PRÉPARATION

Le procédé de DU VIGNEAUD et MEYER (18) consiste à hydrolyser la caséine par la trypsine, puis à séparer la méthionine du filtrat résultant de la précipitation du tryptophane par le sulfate mercurique en milieu acide.

PIRIE (8) emploie une méthode tout à fait analogue ; le produit d'hydrolyse pancréatique de la caséine est traité par l'acétate mercurique, et l'acide phosphotungstique. La liqueur est épuisée par l'alcool butylique qui dissout la méthionine ; on la précipite ensuite par le chlorure mercurique. Le rendement (1 à 1,4 %) est meilleur que celui de la technique précédente.

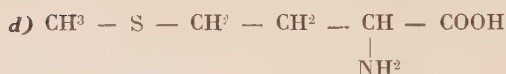
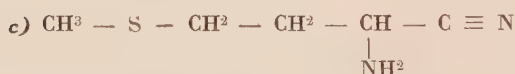
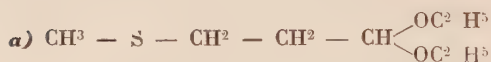
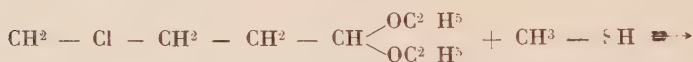
DUCHINSKY et JEANNERAT (19) ont obtenu 68 % de méthionine en traitant la méthionine racémique par

la α -amino-acide-oxydase de KREBS, et en éliminant sous forme de dinitrophényl-hydrazone, l'acide α céto- γ -méthiobutyrique formé par l'oxydation de l'isomère d.

II. — PROCÉDÉS DE SYNTHÈSE

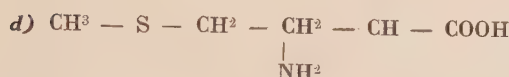
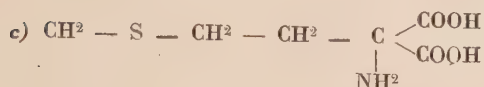
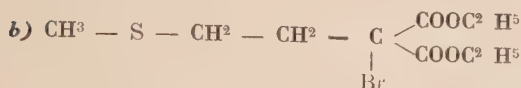
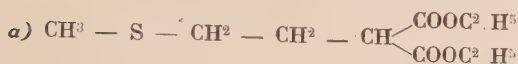
1°) BARGER et COYNE (3) ont employé la méthode de STRECKER appliquée à l'aldéhyde : la condensation du β chloropropaldéhyde-acétal avec le méthylmercaptan fournit un composé (a) dont l'hydrolyse donne l'aldéhyde méthylthiopropionique (b).

Par l'intermédiaire de l'amino-nitrile correspondant (c) on aboutit enfin à la méthionine (d).

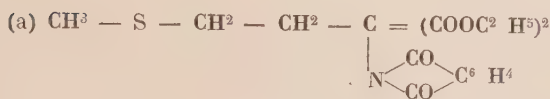
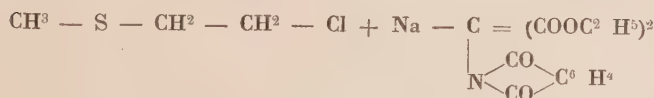


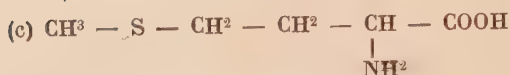
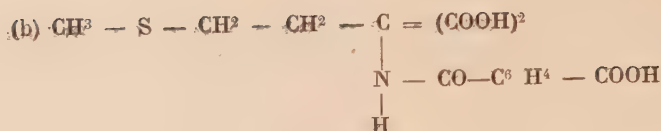
2°) WINDUS et MARVEL (4) prennent, comme points de départ, le malonate d'éthyle sodé et le chlorure de méthylthioéthyle pour obtenir d'abord le β méthylthio-éthyl-malonate d'éthyle (a), puis l'acide bromo-méthylthio-éthyl-malonique (b). Ce dernier, traité par l'ammoniaque, donne l'acide amino-malique cor-

respondant (c) qui se décompose à 140° en formant de la méthionine (d).



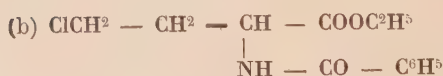
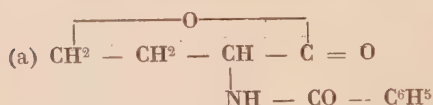
3°) BARGER et WEICHSELBAUM (6) ont mis au point un procédé dont le rendement est nettement meilleur, en partant également du chlorure de méthyle-thioéthyle ou méthylthio-β-chloréthane. Le produit qui résulte de l'action de ce corps sur l'éthylphthalimido-malonate de sodium (a) est hydrolysé en milieu alcalin, ce qui donne un acide phthalimidomalonique (b). Une seconde hydrolyse en milieu acide aboutit à la méthionine avec un rendement de 58 % du chlorure de méthylthioéthyle mis en œuvre au départ.

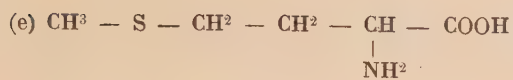
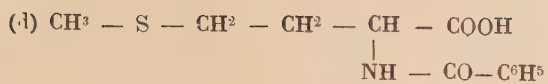




4°) La méthode de HILL et ROBSON (20) est basée sur la présence, parmi les produits de destruction de la méthionine par les acides concentrés et chauds, d'acide α amino-hydroxybutyrique et d' α amino-butylolactone dont FISCHER et BLUMENTHAL ont réalisé la synthèse.

Les auteurs partent de l' α benzamido-butylolactone (a) qu'ils traitent par un courant rapide d'acide chlorhydrique sec en présence d'alcool éthylique absolu ; ils obtiennent ainsi l' α -benzamido- γ -chlorobutyrate d'éthyle (b) ; la condensation de ce corps avec le méthylmercaptan donne l' α benzamido- γ -thiobutyrate d'éthyle (c), d'où l'on passe d'abord à l'acide α benzamido- γ -thiométhylbutyrique (d) puis à la méthionine (e) par une hydrolyse en deux temps.





CHAPITRE III

Séparation et Dosage

I. — SÉPARATION

POLONOVSKI et Mlle ISSARTEL (21) ont publié, pour séparer la méthionine de la cystine et de la cystéine, une méthode basée sur l'emploi d'un défécant cadmique, déjà utilisé par POLONOVSKI dans le premier temps du dosage des amino-acides sanguins. Le réactif est préparé selon la formule :

3 SO ⁴ Cd. 8 H ² O	40 gr.
Acide sulfurique normal	178 cm ³
Eau q. s. pour.....	1000 cm ³

Pour déféquer le plasma, on mêle :

Plasma	5 cm ³
Défécant cadmique	10 cm ³

Après quelques minutes, on ajoute :

Soude normale.....	4 cm ³
Eau distillée q. s. pour.	25 cm ³

Pour déféquer le sang total ou les globules, on hémolyse d'abord par addition d'eau :

Globules ou sang total..	5 cm ³
Eau	10 cm ³

puis on ajoute :

Défécant cadmique.....	20 cm ³
------------------------	--------------------

et cinq minutes après :

Soude normale.....	8 cm ³
Eau distillée, q. s. pour	50 cm ³

Le filtrat contient la totalité de la méthionine ; la cystine, la cystéine, le glutathion réduit et oxydé sont intégralement précipités.

Par de multiples essais sur des solutions aqueuses de ces amino-acides isolés ou mélangés et sur des échantillons de plasma, de sang total ou d'hématies additionnés ou non d'une quantité connue de ces différents corps, les auteurs ont vérifié que la méthionine était le seul amino-acide soufré à n'être pas éliminé par ce mode de défécation. On peut donc, en faisant la différence des azotes amino-acides des filtrats silicotungstique et cadmique et de l'hydrolysât, obtenir la teneur en glutathion et en cystine et cystéine.

II. — MÉTHODES DE DOSAGE

1°) Dosages par Oxydation Nitrique.

Ces méthodes fournissent les chiffres de soufre total et ne peuvent évidemment servir à doser la

méthionine que si cette dernière représente le seul élément soufré de la prise d'essai.

Selon FRIEDRICH et MANDL (22), on oxyde la substance en la chauffant en tube scellé vers 350° en présence d'acide nitrique concentré et de nitrate de soude ; le produit est dissous dans un tube de CARIUS, puis transformé en sulfate de benzidine que l'on titre à l'aide de soude N/50.

LEFÈVRE et RANGIER (13) ont montré que l'oxydation de la méthionine par voie humide, à l'aide d'acide nitrique ou d'eau de brome, aboutit à une sulfone : $R - SO^2 - R^1$, alors que la cystine et la cystéine donnent un acide sulfonique. Il en résulte que le dosage du soufre total des composés renfermant de la méthionine est délicat puisque les sulfones, ne donnant pas de sels, se décomposent à une température inférieure au point de fusion du mélange alcalin habituellement employé pour la minéralisation, d'où une perte de soufre par volatilisation.

Le procédé suivant, dû à LEFÈVRE et DESGREZ (23), donne toute satisfaction, car il ne met en jeu qu'un matériel simple : « Une oxydation préalable par voie
« humide, au moyen du chlore et de son composé
« oxygéné $Cl O^2$ détruit en même temps une grande
« partie de la matière organique, mais il est néces-
« saire de recourir ensuite à la voie ignée pour trans-
« former le soufre en sulfate.

« Une fusion avec un mélange oxydo-alcalin, vers
« 250° permet cette oxydation sans perte de soufre.

« On se sert d'une fiole conique de 500 cm³ à laquelle

« s'ajuste, par un rodage à l'émeri, un réfrigérant
« vertical à eau. Le tube central du réfrigérant est
« terminé par un entonnoir dans lequel on verse un
« mélange d'acide nitrique fumant et d'acide chlo-
« rhydrique. Ce mélange doit rester en contact à
« froid avec la substance à analyser que l'on avait
« introduite dans la fiole. Au bout de 24 heures, on
« chauffe légèrement et, lorsque la substance a été
« désagrégée, on introduit très lentement et de temps
« à autre une solution concentrée de chlorate de
« sodium (chlorate de sodium 1 p. — eau 1 p.).

« En opérant lentement, on n'a pas de réaction
« explosive et il arrive que le mélange devient homo-
« gène au bout de peu de temps. On verse ce mélange
« dans une capsule et on l'évapore au bain-marie.

« Une partie du soufre a été transformée en sulfate
« et sulfonate de sodium ; le reste a subi une oxy-
« dation partielle car il a été transformé en sulfone
« et n'a pu donner un sel de sodium. Ces corps peu-
« vent néanmoins supporter une température de 250°
« sans perte de soufre ».

Le mélange suivant, fondant à + 250° n'entraîne
aucune perte :

Nitrate de Potassium....	20 gr.
Nitrate de Sodium.....	20 gr.
Peroxyde de Sodium.....	10 gr.

« Le résidu de l'oxydation par voie humide est
« additionné, dans la capsule qui le contient, d'en-
« viron 10 à 12 gr. du mélange précédent. On main-

« tient la température de fusion pendant quelque
« temps, puis on chauffe peu à peu jusqu'à déga-
« gement de bulles gazeuses. — Une demi-heure
« après, on laisse refroidir, on dissout le résidu de
« la fusion dans de l'eau acidulée par H Cl et on
« termine en précipitant l'acide sulfurique par le
« chlorure de baryum ».

2°) Dosages par Hydrolyse Iodhydrique.

Ces méthodes sont spécifiques de la méthionine en l'absence d'autres groupements éthers CH^3 ou C^2H^5 dans la substance à analyser. — BAERNSTEIN (24) dans son procédé initial utilise l'action de l'acide iodhydrique, l'iodure de méthyle produit est transformé en iodure d'argent dans une solution alcoolique titrée de nitrate d'argent dont on dose l'excès.

La substance à analyser, préalablement desséchée à $+ 100^\circ$, est chauffée, en présence d'acide iodhydrique concentré, dans un ballon pourvu d'un réfrigérant à reflux dont l'eau est à la température de $+ 60^\circ$, l'iodure de méthyle bouillant à $+ 44^\circ$. Un courant d'anhydride carbonique entraîne les gaz à travers une solution sulfurique de sulfate de cadmium contenant quelques grammes de phosphore rouge pour arrêter l'acide iodhydrique, l'iode et l'hydrogène sulfuré ; l'iodure de méthyle barbotte enfin dans une solution alcoolique de nitrate d'argent. D'autres auteurs et BAERNSTEIN lui-même ont remplacé ensuite le phosphore rouge par l'acide phosphoreux.

Plus tard, BAERNSTEIN (25), mettant toujours à profit l'action hydrolysante de l'acide iodhydrique sur les protéines, a modifié la fin de son dosage ; la cystine réduite en cystéine est titrée par l'iode ; la méthionine déméthylée, se transforme en homocystéine, puis en homocystéine-thiolactone inattaquable par l'iode. La fonction lactone, détruite par action de l'ammoniaque régénère l'homocystéine sur laquelle on fait alors agir le tétrathionate de sodium ; il est réduit qualitativement en hyposulfite que l'on dose par iodométrie.

KUHN et ses collaborateurs (26) (27) ont mis au point une micromodification de la méthode de BAERNSTEIN qui permet de doser moins de 1 milligramme de méthionine.

BAILEY (28) et LUGG (29) ont étudié la détermination de la cystine et de la méthionine dans les protéines en présence de glucides. Au cours du dosage par la méthode de BAERNSTEIN, il peut se produire de l'humine aux dépens de la cystine-même dans les produits d'hydrolyse iodhydrique, et des iodures volatils à partir de glucides ou de résidus tenaces de solvants organiques. Ces difficultés ont amené LUGG, dans ses recherches sur les protéines végétales, à adopter une méthode d'oxydation différentielle basée sur ce que dans certaines conditions le soufre cystinique est transformé en sulfate par l'acide nitrique, alors que le soufre méthionique ne l'est pas. Les valeurs de cystine et de méthionine ainsi obtenues comparées aux chiffres de soufre total et de sulfate libre, furent

généralement supérieures de 10 à 20 % à celles que donne la méthode de BAERNSTEIN.

LEFÈVRE et DESGREZ (23) ont critiqué la méthode initiale de BAERNSTEIN dans les termes suivants :

« L'acide iodhydrique concentré est préparé en
« dirigeant un courant de $H^2 S$ sur de l'iode placé
« dans de l'eau :



« mais la réaction inverse intervient dans une cer-
« taine limite. D'autre part, on sait que HI s'altère
« assez rapidement au contact de l'air et que de l'io-
« de est mis en liberté. Pendant le dosage de CH^3 ,
« le courant de CO^2 s'oppose à la mise en liberté de
« l'iode, mais il y a toujours entraînement de ce
« corps, l'acide iodhydrique en renfermant plus ou
« moins.

« L'emploi d'une solution de sulfate de cadmium
« a pour but d'arrêter $H^2 S$ car le sulfure de cadmium
« est insoluble dans l'eau acidulée par $SO^4 H^2$. La
« solution cadmique retient aussi HI qui est très
« soluble et elle pourrait retenir un peu d'iode, bien
« moins soluble. Mais c'est le phosphore qui absorbe
« l'iode en donnant :



« Cependant cette réaction n'est jamais complète
« car il peut se former de l'iodure de phosphonium
« $PH^4 I$ lequel d'ailleurs s'obtient en décomposant
« l'iodure de phosphore par l'eau :



« Il suffit d'une petite quantité de PHI , corps assez
« volatil pour être entraîné par le courant de CO^2
« et venir troubler la solution alcoolique de nitrate
« d'argent en donnant Ag I qui s'ajoute à celui fourni
« par CH^3I . C'est ce qui se produit quand le courant
« de CO^2 est trop rapide ».

LEFÈVRE et DESGREZ ont donc adopté le dispositif ci-dessous : le gaz carbonique comprimé dans un cylindre, puis détendu, barbotte d'abord dans une solution aqueuse de nitrate d'argent, puis dans de l'acide sulfurique concentré qui le dessèche. Il passe ensuite dans l'appareil où se fait l'attaque par l'acide iodhydrique. — Cet appareil consiste en une fiole conique de 500 cm^3 à laquelle s'adapte, par un rodage à l'émeri, un réfrigérant à air de VIGREUX, dont l'extrémité supérieure porte une ampoule à robinet servant à l'introduction de l'acide iodhydrique. Les tubes d'arrivée et de départ comportent des rodages à l'émeri pour éviter l'emploi de joints en liège ou en caoutchouc qu'altérerait l'acide iodhydrique. Le gaz carbonique arrive à la surface du liquide dans la fiole d'attaque, s'échappe latéralement à l'extrémité supérieure de l'appareil, et entraîne l'iodure de méthyle successivement dans :

1°) Un flacon à deux tubulures contenant une solution de sulfate de cadmium à 20 % qui retient l'acide iodhydrique et l'hydrogène sulfuré.

2°) Un flacon à trois tubulures (dont l'une est un tube de sécurité), contenant de l'eau et de la limaille de zinc pur, activée par contact avec une solution de

sulfate de cuivre. Le zinc retient l'iode et l'acide iodhydrique qui aurait échappé au sulfate de cadmium. L'ionisation de l'iodure de méthyle n'est pas à redouter ici car les iodures de cadmium et de zinc sont solubles.

3°) Un flacon à deux tubulures contenant de l'acide sulfurique concentré qui dessèche le courant gazeux.

4°) Un tube en U contenant du marbre concassé qui arrête les dernières traces d'acide pouvant être entraînées.

5°) Enfin, dans trois flacons barboteurs à spirale de verre renfermant chacun 5 cm³ exactement mesurés de solution alcoolique titrée de nitrate d'argent, dans laquelle l'iodure de méthyle se transforme en iodure d'argent.

L'appareil se termine par un régulateur de pression (flacon à trois tubulures) et une trompe à vide.

Tous les flacons laveurs et barboteurs sont bouchés à l'émeri et réunis par des joints de caoutchouc ferme afin d'éviter les pertes de gaz.

On introduit dans la fiole de 500 cc. la substance à analyser après l'avoir desséchée à + 100°. Au moyen d'un mano-détendeur fixé sur le cylindre d'acide carbonique et de la trompe à vide, on règle le courant de gaz de sorte que le dégagement se fasse bulle à bulle avec une pression intérieure légèrement plus forte que la pression atmosphérique.

Au bout de quelques minutes, on introduit 20 cm³ d'acide iodhydrique, en interrompant le courant gazeux, que l'on rétablit ensuite.

L'opération dure environ 3 à 4 heures. On chauffe légèrement pour activer l'attaque par l'acide iodhydrique. L'appareil demande une surveillance attentive.

On prépare la solution de nitrate d'argent en dissolvant au bain-marie 20 gr. de ce sel dans 1000 cm³ d'alcool absolu. Elle doit être conservée à l'abri de la lumière et titrée avant chaque dosage. Pour cela, on en mesure 15 cm³ qu'on évapore au bain-marie après dilution avec de l'eau distillée ; on ramène ensuite le volume à 50 cm³ avec de l'eau distillée. On filtre et à l'aide d'une microburette, on titre 5 cm³ du filtrat par le sulfocyanate N/150, soit n cm³. On opère de même avec les 15 cm³ de solution dans laquelle a barbotté l'iodure de méthyle, soit n' cm³. La méthionine de la prise d'essai est donnée par la formule :

$$(n - n') \times 0,0298$$

Le soufre méthionique par la formule :

$$(n - n') \times 0,0064.$$

CHAPITRE IV

Etat naturel de la Méthionine

I. — LA MÉTHIONINE DANS LE RÈGNE ANIMAL

1°) Protéines pures et aliments.

La méthionine existe dans toutes les matières protéiques animales. BAERNSTEIN (24) et KASSEL et BRAND (30) (31) ont déterminé la teneur d'un certain nombre d'entre elles :

— Ovalbumine	4,47 %
— Lactalbumine	2,6 %
— Fibrine	2,4 %

LEFÈVRE et RANGIER ont bien voulu nous communiquer les résultats d'expériences encore inédites :

— protéines du sérum de cheval — méthionine 2,11 %, soufre méthionique				37
(après hydrolyse)				soufre organique 100
— peptides du sérum déprotéinisé — 1,13 %, / —				35
				100
— peptone animale — 1,23 %, —				35
(après dialyse)				100

PARIS (11) cite, entre autres, le chiffre suivant :

— protéines totales de viande de bœuf = 1,06 %

TOMIYAMA et HANADA (32) ont donné le taux en méthionine de certaines protéides musculaires :

— protéines musculaires de poissons = 0,52 %

— — — — — baleine = 0,37 %

Le myogène et la myosine ont été étudiés par BALEY (28). Ils contiennent 1 % de soufre total dont 1/3 correspond à la méthionine, ce qui donne une teneur en méthionine de 3,74 %.

Les résultats de SHARPENAK et ERWIN (33) sont les suivants .

— méthionine des protéines totales du poisson..... 3,25 %

— méthionine des protéines totales du lait..... 3,10 %

Les différents constituants des laits ont donné à PLIMMER et LOWNIDES (34) les chiffres ci-dessous :

Caséinogène humain 2,7 %

Caséinogène de vache 2,89 %

Lactalbulmine humaine 1,40 %

Lactalbumine de vache 2,29 %

Si l'on considère, non pas les protéines isolées et plus ou moins purifiées, mais les aliments complets, on a les teneurs que voici : (11)

Viande de bœuf 0,21 %

Blanc d'œuf 3,0 %

Jaune d'œuf 1,93 %

2°) Organes et Humeurs.

Les phanères et en particulier la laine sont les seuls organes dont on ait déterminé la méthionine. Selon BARRIT (35), elle représente dans diverses laines 4,4 à 4,8 % du soufre total, le reste est essentiellement représenté par de la cystine.

Dans les urines, le soufre méthionique n'atteint pas 2 % du soufre total ; la méthionine libre existe à l'état de traces et les polypeptides à groupement méthionique correspondent à 11 % du soufre organique et ce dernier à 15 % du soufre total (LEFÈVRE et RANGIER) (36) (37).

On trouvera au chapitre VI les déterminations de méthionine totale (libre et combinée) que nous avons effectuées dans le sang de sujets normaux.

POLONOVSKI et Mlle ISSARTEL (21) ont étudié la répartition d'une solution de méthionine entre plasma et globules et dosé l'azote aminoacide 1°) avant et 2°) après l'addition de 1 partie de solution de méthionine N/28 à 10 parties de sang total :

1°) Plasma	20 mgr pour 1000
Globules	42 — — —
2°) Plasma	77 mgr pour 1000
Globules	71 — — —

soit une différence de :

pour le plasma	57 mgr.
pour les globules	29 —

On voit donc que la répartition n'est pas uniforme

dans le sang oxalaté ; les $\frac{2}{3}$ de la méthionine restent dans le plasma.

KASSEL et BRAND (30) ont trouvé 0,7 % de méthionine dans l'insuline, ce qui a été confirmé par POLO-NOVSKI (12 a).

Parmi les venins, la crotoxine, selon SLOTTA et FORSTER (38) contient 1,66 % de méthionine et 12,2 % de cystine, le soufre méthionique représentant 1,3 % du soufre total. On en déduit que le poids moléculaire minimum de la crotoxine est de 11.000. En réalité, d'après SVEDEBERG, il serait 3 à 6 fois supérieur. Si l'on admet une valeur de 33.000, le rapport $\frac{\text{méthionine}}{\text{cystine}}$ est égal à $\frac{18}{3}$ et la crotoxine renfermerait alors 41 atomes de soufre dont 3 correspondraient à la méthionine.

II. — LA MÉTHIONINE DANS LE RÈGNE VÉGÉTAL

La méthionine est très répandue dans le règne végétal. On ne cite jusqu'à présent que les protéines précipitées par le formol de certaines algues marines qui en soient dépourvues (MAZUR et CLARKE) (39) ; leur soufre organique (0,5 %), est représenté uniquement par de la cystine.

D'autres albumines végétales étudiées par LUGG (29) contiennent environ 1 % de soufre partagé également entre cystine et méthionine, alors que celle-ci domine nettement en général dans les albumines animales (28). On trouve d'autre part les teneurs sui-

vantes en méthionine dans certaines protéines végétales d'après les travaux d'auteurs précédemment cités :

Zéine.....	2,4 %	
Edestine	2,1 %	
Gliadine.....	2 %	
Arachine	0,5 %	(30)
Protéines des lentilles...	0,82 %	(33)
Protéines du soja	0,08 %	(32)
Peptone de gluten	avant hydrolyse. 1,42 %	rapport $\frac{\text{S. Méthion.}}{\text{S. Organ.}} = \frac{35}{100}$
	après hydrolyse et dialyse....	1,44 %

(LEFÈVRE et RANGIER).

La phalloïdine, toxine cristallisée de certains champignons a, selon ses inventeurs, LYNEN et WIELAND, un poids moléculaire de 677 seulement, déterminé par ébullioscopie. Cependant les dosages de soufre de KUHN et ses collaborateurs (26) (27) sont en contradiction formelle avec ce faible poids moléculaire, car ils montrent une teneur de 3,5 % en méthionine et de 15,1 % en cystine.

CHAPITRE V

Physiologie de la Méthionine

II. — LA MÉTHIONINE EST L'AMINO ACIDE SOUFRÉ INDISPENSABLE A LA CROISSANCE

On a longtemps cru, même après la découverte de la méthionine, que la cystine était le seul amino-acide soufré indispensable à l'organisme animal. Ce sont les travaux de JACKSON et BLOCK (40) (41) (42) (43) (44), de DU VIGNEAUD (45), de ROSE (46) (47) (48) et leurs collaborateurs qui, depuis 1931, ont établi la nécessité de la méthionine. Ces auteurs administrant aux animaux de laboratoire des régimes carencés en cystine, mais complets et équilibrés par ailleurs, ont constaté que l'addition de méthionine sous ses deux formes d et l annihilait les effets de cette carence.

Les dernières expériences sont celles de WOMACK, KEMMERER et ROSE en 1937 (49) ; elles consistent à nourrir des rats avec des acides aminés purifiés, cristallisés au moins trois fois, et additionnés de dex-

trine, de sucre, de mélange salin d'OSBORNE et MENDEL, d'agar-agar, d'huile de foie de morue et d'axonge. Ils réalisent ainsi les quatre types suivants contenant 18 % d'amino acides actifs et 75 microgrammes de vitamine B par animal et par jour :

Type 1	d — 1	méthionine	0,6 %
	1	cystine	0,3 %
— 2	d — 1	méthionine	néant
	1	cystine	0,6 %
— 3	d — 1	méthionine	1,4 %
	1	cystine	néant
— 3	d — 1	méthionine	néant
	1	cystine	néant

Ces régimes ont été administrés à 17 rats pendant 12 jours ; leur croissance a été également bonne avec les types 1 et 3 ; il y eut perte de poids avec le type 2 et perte plus rapide encore avec le type 4. Il en résulte que la cystine seule est incapable d'assurer la croissance de jeunes rats.

Peu après MITCHELL (50) publie une mise au point de la question et selon lui l'animal en croissance a des besoins définis en méthionine et en cystine qui peuvent tous deux être couverts par la méthionine, la cystine ne pouvant satisfaire que la demande de cystine. Le fait que l'animal peut transformer la méthionine en cystine, mais non l'inverse, lui paraît plus vraisemblable que l'assertion de WOMACK et ses collaborateurs (49) : « La cystine est capable de

remplacer une partie seulement, mais non la totalité de la méthionine ».

WHITE et BEACH (51) remarquent que, dans un régime pauvre à la fois en cystine et en méthionine, l'addition de ce dernier corps provoque une légère augmentation de la croissance, sans que la cystine puisse se substituer à la méthionine. Le dernier mémoire de ces auteurs (52) vient renforcer leurs conclusions précédentes : de jeunes rats reçoivent un régime dont la source d'azote est un hydrolysate de caséine, privé de cystine. Au bout de six semaines pendant lesquelles la croissance fut très satisfaisante, on trouva chez ces animaux un important excès de cystine totale par rapport aux témoins sacrifiés au début de l'expérience. Seule la méthionine, très abondante dans la caséine peut avoir été à l'origine des nouveaux tissus.

BENNET (53) a déterminé les proportions des différents amino-acides soufrés équivalent à une molécule de cystine pour entretenir la croissance du jeune rat ; elles sont de 2 molécules de l — cystéine, 2 molécules de l — méthionine ou 3 molécules de l — cystine — disulfoxyde. Ses résultats indiquent en outre des différences appréciables dans les rendements du métabolisme de la d — l — méthionine et de la l — méthionine. C'est cette dernière qui s'est montrée la meilleure pour l'entretien de la croissance et améliore de façon frappante l'efficacité des régimes.

Un seul fait est en désaccord avec tout ce qui vient d'être dit : MADDEN et ses collaborateurs (54) ont mon-

tré que la méthionine alimentaire ne peut pas se substituer à la cystine pour régénérer les protéines plasmatiques du chien.

Pas plus que la cystine, la cystéine n'équivaut à la méthionine dans la ration alimentaire du rat blanc (BRAND) (55).

BEACH et WHITE (51) avait cru constater que l'homocystine pouvait remplacer la méthionine et qu'elle serait donc transformée en méthionine. Or, ROSE et RICE (56), DU VIGNEAUD, DYER et KIES (57) ont prouvé qu'il n'en était rien et que les résultats de BEACH et WHITE étaient dus à la présence, dans les extraits vitaminiques employés, d'un facteur supplémentaire rendant l'homocystine utilisable. Lorsqu'au lieu de mélanges impurs, on emploie des corps purs (thiazine, riboflavine, acide nicotinique), l'homocystine ne se comporte plus comme la méthionine. Les investigations ultérieures de DU VIGNEAUD et ses collaborateurs (58) sur ce curieux phénomène montrent que le facteur supplémentaire en question est un corps à structure de méthyl-ammonium quaternaire tel que la choline ou la bétaine.

Les formes d et l de la méthionine, comme celles de tryptophane et de l'histidine, sont capables d'assurer le développement des animaux. Il en est de même de la l — cystine naturelle, de la méthyl l — méthionine (41), de la formyl — l — méthionine, du sel de zinc de l'acide méthylthio-hydroxybutyrique et du chlorhydrate de l'éther méthylique de la cystine (11). Sont inutilisables la méthyl — d — méthionine,

la d — cystine. La cystine racémique est deux fois moins active que la l — cystine. (41).

On peut entraver la croissance des rats blancs en incorporant à leur régime de l'acide iodacétique ; l'addition de l — cystine ou de d — l — méthionine contrecarre cet effet et provoque une reprise immédiate de la croissance (WHITE) (59).

II. — LA MÉTHIONINE ET LA PRODUCTION DES PHANÈRES

La production des phanères est en rapport avec la teneur du régime en méthionine ; l'augmentation de celle-ci accélère la croissance des poils qui contiennent davantage de soufre et de cystine que ceux des témoins (60) (61). Les moutons d'un pâturage pauvre en protéines fournissent une laine plus épaisse et plus longue lorsqu'on leur injecte sous la peau 1 gr. de méthionine par jour. Mais la cystine donne des résultats meilleurs encore (62).

III. — ACTION LIPOTROPIQUE

CHANNON et ses collaborateurs (63) (64) (65), TUCKER et ECKSTEIN (66) (67) ont démontré les actions antagonistes de la cystine et de la méthionine : chez des rats recevant un régime pauvre en protéines et riche en graisses, la première provoque l'accumulation de glycérides dans le foie, alors que la seconde les mo-

bilise. Ces auteurs estiment que le pouvoir lipotropique des protéines est la somme algébrique des facteurs tendant à augmenter et à diminuer les lipides hépatiques. TUCKER et ECKSTEIN ont classé les corps suivants par ordre d'activité lipotropique décroissante : caséine, ovalbumine, fibrine, gliadine, gélatine. Elle est grossièrement proportionnelle à leur teneur en méthionine.

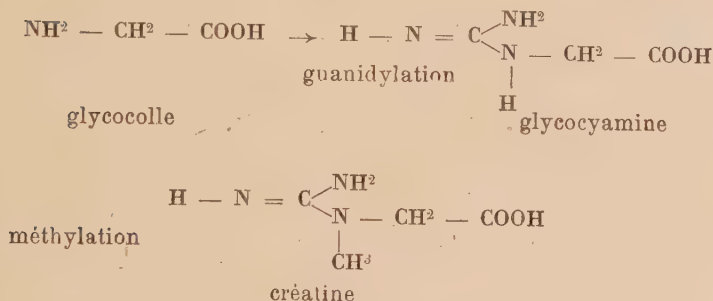
BEST et RIDOUT (68) notent que, dans certaines conditions, une augmentation de la dose de méthionine ne produit pas la diminution des lipoides hépatiques, à laquelle on peut s'attendre. CHANNON et ses collaborateurs ont montré que l'effet de 20 ou 40 mgr. de méthionine par jour peut être insignifiant si le foie des animaux a une teneur trop faible en graisse. — Lorsque celle-ci est égale ou supérieure à 20 %, l'activité lipotropique de la méthionine est environ douze fois moins forte que celle de la choline. Ces auteurs ne considèrent pas comme démontré que l'effet lipotropique de la caséine soit dû à sa teneur en méthionine et en cystine, il faudrait plutôt mettre ici en cause une impureté.

Il semble peu vraisemblable que ces deux aminoacides jouent un rôle dans le métabolisme des phospholipides, bien que DU VIGNEAUD (69), ayant montré la possibilité de remplacer la méthionine par l'association choline-homocystine pour entretenir la croissance du rat, ait attribué l'action préventive de la méthionine sur la dégénérescence graisseuse du foie au fait qu'elle fournit, comme la bétaine, des groupes

méthyles à la synthèse de la choline. Or, d'après les travaux de SINGAL et ECKSTEIN (70), l'homocystine se comporte vis-à-vis des lipoides hépatiques comme la cystine et non pas comme la méthionine. Si elle est, selon toute vraisemblance, le premier stade du catabolisme de cette dernière, la conclusion de DU VIGNEAUD est moins vraisemblable encore.

IV. — INTERVENTION DE LA MÉTHIONINE DANS DIVERS PROCESSUS BIOLOGIQUES

1°) La méthionine peut agir comme agent de méthylation dans le foie, au cours de la synthèse de la créatine, à partir de la glycocyamine (12).



2°) Les phénomènes de conjugaison aboutissant aux formes d'excrétion de certains toxiques dépendent de la méthionine. En effet, les hydrocarbures aromatiques monohalogénés sont éliminés dans l'urine en combinaison avec la cystéine acétylée sous forme d'acides mercapturiques. Or, la cystéine ali-

mentaire ne peut être remplacée que par la méthionine ; la formation des acides mercapturiques doit donc s'effectuer aux dépens de la cystéine et de la méthionine.

WHITE et JACKSON (71) arrêtent la croissance du jeune rat en lui faisant ingérer du monobromobenzène, corps toxique ; ceci s'explique par les quantités de méthionine et de cystine qu'exige la production l'acide p.-bromophénylmercapturique, forme atoxique d'excrétion du monobromobenzène. En effet, le développement reprend si l'on ajoute à la ration, de la cystine ou de la méthionine, alors que le sulfate de soude, la taurine et l'hydrolysate de caséine sont sans action.

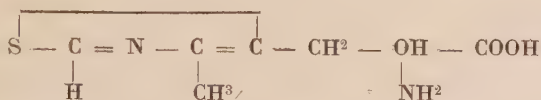
VIRTUE (72) et STEKOL (73) (74) (75) (76) confirment ces conclusions, et ce dernier rapporte que la cystine, la l-cystine et la d-l-méthionine augmentent la synthèse d'acide p.-bromophénylmercapturique, après l'ingestion de bromobenzène par des chiens au régime hyposulfuré. La rétention de soufre qui tend à suivre immédiatement l'excrétion d'acide mercapturique, montre que les protéines tissulaires suppléent à la portion cystéinique absente du régime, et que le soufre ingéré ensuite contribue à leur remplacement.

Cette action de la méthionine se fait sentir également sur l'excrétion d'un produit normal du métabolisme : l'acide taurocholique. Ainsi que l'a prouvé WHITE (77), la croissance du jeune rat s'arrête lorsqu'on ajoute 0,80 % d'acide cholique à sa ration et

reprend normalement après addition de 0,36 % de cystine ou de 0,45 % de méthionine. La cystine se combinerait directement à l'acide cholique en donnant l'acide taurocholique, contrairement à la glycine et à la taurine.

Les expériences de VIRTUE et de DOSTER-VIRTUE (78) viennent à l'appui de cette thèse ; en effet la méthionine et la cystine augmentent l'excrétion d'acide taurocholique chez des chiens porteurs de fistules biliaires et recevant, per os, de l'acide cholique depuis un certain temps. Il n'en est pas ainsi de l'homocystine dont le soufre passe tout entier dans les urines à l'état minéral.

3°) HARINGTON et MOGGRIDGE (79) envisagent la méthionine comme origine possible de la fraction thiazolique de la thiazine. Il y aurait vraisemblablement condensation, molécule à molécule, d'acétaldéhyde, d'ammoniaque et de méthionine avec formation de (méthyl-thiazol 5) alanine :



qui, par dégradation fermentaire, pourrait produire un thiazol.

4°) STERNER et UNDES (80) ont montré que la cystine et la méthionine, injectées dans les veines de l'homme, allongent les temps de saignement et de coagulation.

V. — CATABOLISME DE LA MÉTHIONINE

Tous les stades du catabolisme de la méthionine et les processus qui y aboutissent ne sont pas encore complètement élucidés. Nous exposerons donc d'abord les faits que l'on peut actuellement considérer comme certains ou très probables, puis les hypothèses ou les théories qu'ils confirment ou ont permis d'établir.

1°) Les faits certains et les faits très probables.

DU VIGNEAUD et ses collaborateurs (80) ont bien établi que l'homocystine, produit de la déméthylation et de la condensation de deux molécules de méthionine, est, sous ses deux formes d et l, un substitut efficace de la cystine.

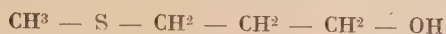
D'autre part, tout ce qui a été exposé précédemment donne à penser que la cystine est une étape de la dégradation de la méthionine. Ce fait est définitivement acquis depuis les travaux a) de BEACH et WHITE (52), qui, dosant la cystine chez l'animal entier, ont montré que des rats élevés avec un régime presque dépourvu de cystine, en accumulaient plus qu'on ne pouvait l'escompter d'après le faible apport alimentaire; b) et de TARVER et SCHMIDT (82) qui, chez des animaux nourris avec de la méthionine contenant du soufre radioactif S^{35} retrouvent de la cystine contenant ce même isotope.

Chez les cystinuriques, malades dont la dégradation des amino-acides se fait mal ou ne se fait pas, BRAND et ses collaborateurs (83) (84) (85) (86) ont montré

que la cystine, la cystéine et la méthionine, qu'elles fassent partie d'un régime comme constituants des protéines (caséine, ovalbumine cristallisée ou lactalbumine), ou qu'elles soient administrées à l'état pur, se comportent qualitativement et quantitativement de la même façon ; la cystine est complètement oxydée à l'état de sulfate minéral, alors que la méthionine et la cystéine provoquent une augmentation de la cystine urinaire. L'homocystéine et l'homocystine se dégradent respectivement comme la cystéine et comme la cystine. On peut en conclure que chez les cystinuriques, la cystine ingérée n'est pas la cystine excrétée.

In vitro, le groupe thiolméthyle tend à se cliver de telle sorte que le soufre reste fixé au carbone ; parmi les étapes préterminales du catabolisme de la méthionine figure donc très probablement le méthyl-mercaptan. Il pourrait être précédé selon WAELSCH et BOREK (87) par l'acide α -céto- γ -méthiobutyrique, produit de la désamination diastasique de la méthionine. Contrairement à cette dernière, il est directement hydrolysé avec formation de mercaptan.

AKABORI et KANEKO (88) ont isolé le méthionol



des produits de fermentation de la méthionine et indiqué ainsi un autre intermédiaire possible dans sa dégradation.

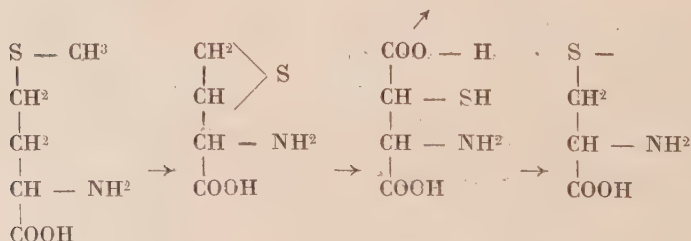
Tandis que la cystine donne très facilement, par voie humide, un acide sulfonique $-\text{SO}^2 - \text{OH}$ et

plus difficilement de l'acide sulfurique, le groupe thiolméthyl de la méthionine ne peut se transformer que lentement en sulfone ($\text{CH}^3 - \text{SO}^2 -$) (13); cependant le stade ultime de l'oxydation de la méthionine dans l'organisme est l'acide sulfurique. En effet, environ 10 % du soufre urinaire se trouve sous la forme $\text{SO}^2 - \text{OH}$ et 84 % sous la forme SO^2H^2 . Le soufre méthionique n'atteint pas 2 % du soufre total de l'urine (36). La contribution de la méthionine à ce soufre oxydé est d'environ 25 % du soufre total éliminé, en tenant compte du faible appoint des sécrétions externes ou autres (23) (LEFÈVRE et ses collaborateurs).

2°) Les hypothèses et les théories.

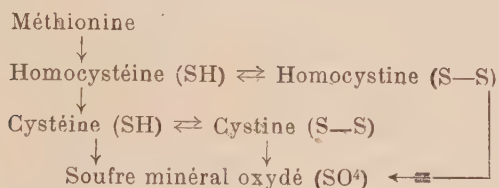
Selon VIRTUE et LEWIS (89) la déméthylation et la condensation de deux molécules de méthionine donnent l'homocystine, homologue supérieur de la cystine à laquelle on passerait ensuite par un processus inconnu.

POLONOVSKI (12) conçoit le passage, encore obscur, de la méthionine à la cystine au moyen d'une transposition du groupe SH sur le carbone β avec départ du carbone γ par transformation en carboxyle et décarboxylation.



Pour BRAND, CAHILL et BLOCK (90) la déméthylation de la méthionine conduit à l'homocystéine (forme réduite), qui se met en équilibre avec l'homocystine (forme oxydée), d'où l'on passe directement aux sulfates. L'homocystéine donne son homologue inférieur, la cystéine (forme réduite) qui se met en équilibre avec la cystine (forme oxydée). Ces deux derniers corps aboutissent aux sulfates par des voies différentes. Il faudrait donc admettre, avec les auteurs américains, que le soufre organique se dégrade de façons diverses selon qu'on envisage ses formes réduites ou ses formes oxydées.

Le schéma suivant, d'après PARIS (II) résume la théorie qui vient d'être exposée :



VI. — INTERVENTION DE LA MÉTHIONINE DANS LES PHÉNOMÈNES ENZYMATIQUES ET BACTÉRIENS

1°) Phénomènes Enzymatiques.

Pour étudier l'oxydation fermentaire des amino-acides et plus spécialement de la méthionine, F. et M. BERNHEIM (91) emploient la technique suivante : on pulpe les reins d'un rat au moyen de sable, à

pH = 7,8 en milieu phosphaté ; on filtre et après avoir ajusté le pH à 6,9, on ajoute de la « cellite ». On pratique ensuite l'élution à l'aide d'une solution de phosphate et de carbonate de soude à pH = 7,8, on centrifuge et on soumet à la dialyse pendant 1 à 2 heures. Cette préparation oxyde les isomères artificiels des amino-acides plus rapidement que les isomères naturels et en particulier la d — l — méthionine, ce qui confirme un travail antérieur de PIRIE (92).

2°) Phénomènes bactériens.

L'influence de la méthionine sur la croissance des microbes a été étudiée d'abord par KOSER et ses collaborateurs (93) selon lesquels la d — l — méthionine seule ne peut améliorer un milieu synthétique impropre à la croissance des bactéries ; elle ne peut le faire qu'en association avec le glutathion, l'acide phényl-acétique, l'acide ascorbique. Ensuite, FILDER et RICHARDSON (94) montrent le peu d'influence de la méthionine seule sur le développement du staphylocoque doré ; par contre, elle active les effets de la cystine dont l'efficacité est particulièrement grande. On ignore encore pourquoi la méthionine remplace si avantageusement la cystine chez les animaux et n'agit pas de même vis-à-vis des bactéries.

Son action sur les produits des fermentations bactériennes font l'objet des travaux de CHAIX et FROMAGEOT (95) (96) (97) ; elle active la fermentation du glucose par la bactérie propionique, semblable en

cela à la cystine, aux formes réduites et oxydée du glutathion, aux acides thiolactique et thioglycolique.

Enfin, BERNHEIM et ses collaboratrices, d'une part, et ANDREW de l'autre, étudient la destruction de la méthionine elle-même par les micro-organismes. Selon les uns (98) le *B. protéus vulgaris* utilise un atome d'oxygène par molécule pour oxyder la méthionine ; la réaction est rapide et pourrait servir au dosage. Selon l'autre auteur (99), les bactéries de la muqueuses de l'intestin grêle du chien décomposent les amino-acides soufrés avec production d'hydrogène sulfuré et à une vitesse égale, qu'il s'agisse des isomères droits ou des isomères gauches.

DEUXIÈME PARTIE

RECHERCHES PERSONNELLES

DEUXIÈME PARTIE

Recherches personnelles

Nous avons dosé la méthionine totale (libre et combinée) et établi le rapport soufré :
$$\frac{\text{soufre méthionique}}{\text{soufre total}}$$
 dans le sang d'un certain nombre de sujets pathologiques, après avoir déterminé les normales de ces valeurs que nous n'avons trouvées dans aucun des ouvrages ou articles consultés.

La méthionine a été dosée dans le sang total fluoré, desséché à $+ 100^{\circ}$, sur une prise d'essai correspondant en général à 10 cm^3 , au moyen de la technique de BAERNSTEIN, modifiée par LEFÈVRE et DESGREZ (23) (voir page 35). Pour le soufre total, nous avons utilisé le procédé de LEFÈVRE et DESGREZ (23) à l'eau régale et au chlorate de soude (voir page 30).

Nous avons comparé le soufre méthionique au soufre total sans doser le soufre minéral. En effet, le soufre minéral ne représente qu'une très faible partie du soufre total, 2 à 3 % environ, et ses variations,

très minimes, n'influencent pratiquement pas la valeur du rapport soufré.

Tous nos résultats sont exprimés en grammes par litre de sang total.

CHAPITRE VI

La Méthionine du sang total de sujets normaux

Les déterminations portent sur 6 sujets adultes, 3 hommes et 3 femmes, en état de bonne santé apparente et ne présentant aucun trouble subjectif :

1 ^{er}	Sujet normal	—	Homme 32 ans	Méthionine.....	2 gr. 53	p. 1000
				Soufre méthionique..	0 gr. 54	—
				Soufre total.....	1 gr. 71	—
				Rapport soufré.....	0 gr. 31	—
2 ^{me}	—	—	— 23 ans	Méthionine.....	2 gr. 71	—
				Soufre méthionique..	0 gr. 58	—
				Soufre total.....	1 gr. 75	—
				Rapport soufré.....	0 gr. 33	—
3 ^{me}	—	—	— 25 ans	Méthionine.....	2 gr. 75	—
				Soufre méthionique..	0 gr. 59	—
				Soufre total.....	1 gr. 75	—
				Rapport soufré.....	0 gr. 34	—
4 ^{me}	—	—	Femme 47 ans	Méthionine.....	2 gr. 59	—
				Soufre méthionique..	0 gr. 55	—
				Soufre total.....	1 gr. 46	—
				Rapport soufré. . .	0 gr. 37	—
5 ^{me}	—	—	— 35 ans	Méthionine.....	2 gr. 59	—
				Soufre méthionique..	0 gr. 55	—
				Soufre total.....	1 gr. 57	—
				Rapport soufré.....	0 gr. 35	—

6 ^{me} Sujet normal — Femme 28 ans	Méthionine.....	2 gr. 56	---
	Soufre méthionique..	0 gr. 54	—
	Soufre total.....	1 gr. 63	---
	Rapport soufré.....	0 gr. 34	—

On voit donc que les chiffres extrêmes sont compris entre les limites suivantes :

Méthionine	2 gr. 50 — 2 gr. 75	p. 1000
Soufre méthionique...	0 gr. 53 — 0 gr. 59	—
Soufre total.....	1 gr. 46 — 1 gr. 59	—
Rapport soufré.....	0,31 — 0,37	

ce qui donne comme moyenne générale :

Méthionine	2 gr. 62	p. 1000
Soufre méthionique..	0 gr. 56	—
Soufre total.....	1 gr. 60	—
Rapport soufré.....	0,35	

CHAPITRE VII

La Méthionine du sang total de malades hépatiques

Nous avons réuni ici les observations de six malades : une hépatite chronique (I), un cancer secondaire du foie (II), deux cirrhoses (III et IV), une hépatite scléreuse pigmentaire (V), une cirrhose accompagnée de néphrite (VI).

OBSERVATION I.

Mme Le B..., 48 ans, sans profession, entrée le 17 décembre 1940, décédée le 12 janvier 1941.

La malade, âgée de 48 ans, entre dans le service le 17 décembre. Depuis un mois ses jambes enflaient, surtout aux chevilles et elle a fait plusieurs chutes à cause de leur faiblesse. Depuis une quinzaine de jours, son ventre a augmenté de volume ; il est douloureux spontanément et à la pression. L'amaigrissement atteint 6 à 8 kgs depuis les premiers symptômes de la maladie, il est surtout visible aux membres inférieurs.

A l'examen, les pommettes et le nez sont couverts de

varicosités, la langue est normale. Les jambes sont actuellement très peu enflées ; on note un léger œdème lombaire.

L'abdomen, parsemé de vergetures, est dur, tendu et augmenté de volume ; il contraste avec le thorax amaigri. L'ombilic est déplissé ; il n'y a pas de circulation collatérale.

La percussion révèle une matité basse à concavité supérieure indiquant une légère ascite mobile. Le signe du flot est positif. La partie supérieure de l'abdomen est météorisée.

Le foie, ptosé, est relativement petit et ferme, le signe du glaçon ne peut pas être mis en évidence.

La rate est percutable, mais non palpable.

Une légère matité de l'hémithorax gauche fait présumer un épanchement. On entend des râles sibilants en arrière, ronflants en avant. La malade tousse et crache.

Le cœur est normal ; la tension artérielle est 13-9.

La malade a actuellement une tendance nette aux ecchymoses ; elle présente de légers phénomènes de télangiectasies aux mains. Elle ne signale ni hématomose, ni épistaxis. On ne note aucun ictère.

Les réflexes rotuliens et achilléens sont normaux ; le mollet droit est douloureux à la palpation. La force musculaire n'est pas diminuée. Les extrémités des membres sont froides.

Les réflexes oculaires sont normaux.

L'oligurie est très nette ; les urines sont foncées avec un dépôt orangé, sans sucre ni albumine.

Ces signes indiquent une cirrhose d'origine éthylique probable, sans qu'on puisse l'affirmer.

Il n'y a rien de particulier dans les antécédents.

La malade a deux enfants.

Elle absorbe 10 gr. d'extrait hépatique, et suit un régime lacto-végétarien.

Examens de Laboratoire

Le 22 Décembre 1940 — Liquide d'ascite.

Albumine 20 gr. p. 1000.

Rares hématies, quelques polynucléaires non altérés, quelques lymphocytes. Rares cellules endothéliales.

Aucun placard, pas de microbes.

Le 22 Décembre 1940 — Liquide pleural.

Albumine 25 gr. p. 1000.

Assez nombreuses hématies — Eléments cellulaires très abondants. Nombreux placards endothéliaux. Prédominance des cellules endothéliales. Assez nombreux lymphocytes.

Rares polynucléaires non altérés — Pas de microbes.

Le 24 Décembre 1940 — Epreuve de la galactosurie provoquée.

Echantillons	Volume	Sucre p. 1000	Sucre éliminé
1	30 cm ³	19,30 gr.	0,57 gr.
2	28 —	0	0
3	20 —	traces indosables	traces indosables
4	350 —	néant	néant

Le 13 Janvier 1941 — Examen anatomique.

A l'ouverture de l'abdomen, on constate la présence de liquide d'ascite.

Le foie a un aspect granité d'hépatite. Il pèse 1240 gr.

Examen microscopique : « foie assez gras et un peu scléreux ».

Le lobe supérieur gauche du poumon est splénisé.

Les dosages de méthionine et de soufre pratiqués le 9 Janvier, trois jours avant la mort, donnent les chiffres suivants :

Méthionine	1 gr. 87	p. 1000
Soufre méthionique....	0 gr. 40	—
Soufre total.....	1 gr. 21	—
Rapport	0,33	

Il s'agit en résumé d'une malade atteinte d'hépatite chronique alcoolique, avec ascite et dégénérescence graisseuse du foie assez marquée, présentant trois jours avant sa mort, un abaissement considérable de la méthionine et du soufre total avec conservation de la valeur normale du rapport soufré.

OBSERVATION II.

Mr. R... 53 ans, entré le 30 novembre 1940, décédé le 18 janvier 1941.

Le malade entre à l'hôpital le 30 novembre 1940 parce qu'il présente depuis 2 mois une dyspnée d'effort qui va en s'accroissant. Il se plaint aussi de faiblesse des jambes ; la marche lui est pénible. Levé, il ressent une sensation de froid, aussi reste-t-il alité depuis plusieurs semaines. Il n'a pas d'appétit ; son alimentation se compose de soupe, de tisanes, d'une très petite quantité de viande. Il dort bien, n'éprouve pas de céphalée, mais quelques étourdissements quand il se lève.

A l'examen, on constate que l'abdomen est augmenté de volume, très tendu et dur sur toute sa surface, douloureux à la percussion avec un maximum au creux épigastrique. La partie supérieure est météorisée ; à la partie inférieure, le signe du flot très faible indique une très légère ascite libre ; il n'y a pas de circulation collatérale.

Le foie est gros, dépassant de deux travers de doigt le rebord costal sur la ligne mamelonnaire. Il est très dur et douloureux ; il n'y a pas de reflux hépato-jugulaire.

La rate est perceptible.

Aux parties déclives, aux lombes, à la face interne des cuisses et aux malléoles internes, on constate un œdème considérable, blanc mou, non douloureux, prenant le godet.

A l'examen du thorax, les vibrations vocales sont diminuées aux deux bases. Une ponction exploratrice permet de retirer un liquide jaune pâle, contenant peu d'éléments cellulaires et 18 gr. d'albumine par litre.

La pointe du cœur est difficilement perceptible; en mettant le malade en décubitus latéral gauche, on constate qu'elle est abaissée. A l'auscultation, on entend un bruit de galop qui décroît d'ailleurs depuis l'entrée du sujet dans le service. La tension artérielle est à 16-9. Le pouls légèrement accéléré à 84, est régulier et bien frappé.

Le signe du lacet est faiblement positif, mais il n'y a pas d'étoiles vasculaires; on note des varicosités sur les pommettes.

Les réflexes rotuliens, achilléens et pupillaires sont normaux.

L'oligurie est très marquée : 500 cm³ par jour; l'urine ne contient ni pigments, ni sels biliaires, mais une certaine quantité d'urobiline.

Le malade absorbe quotidiennement 10 gr. d'extrait hépatique; il est au régime lacto-végétarien.

Examens de Laboratoire.

Le 30 novembre 1940 — Liquide pleural.

Albumine 18 gr. p. 1000.

Éléments cellulaires peu abondants. Prédominance des cellules épithéliales. Très rares placards endothéliaux.

Quelques polynucléaires et lymphocytes. Pas de microbes.

Le 2 décembre 1940 — Sang.

Urée 0 gr. 44 p. 1000.

BW = H8 H = H8 Kahn = négatif M. K. R. II : négatif.

Le 3 décembre 1940 — Urines.

Absence de pigments et sels biliaires, présence d'uro-biline.

Epreuve de la galactosurie provoquée.

Echantillons.	Volume	Sucre p. 1000	Sucre éliminé
1	60 cm ³	17 gr. 80	1 gr. 06
2	30 —	11 gr. 20	0 gr. 33
3	60 —	5 gr. 40	0 gr. 32
4	500 —	0	0

Le 7 décembre 1940 — Liquide d'ascite.

Albumine 25 gr. p. 1000.

Quelques hématies. — Eléments cellulaires assez abondants avec prédominance de cellules endothéliales et de nombreux placards endothéliaux. Quelques polynucléaires non altérés et quelques lymphocytes. — Pas de microbes.

Le 27 décembre 1940 — Liquide d'ascite.

Albumine 26 gr. p. 1000.

Rares hématies. — Eléments cellulaires peu abondants.

Prédominance des lymphocytes, quelques polynucléaires non altérés. — Rares cellules endothéliales. Aucun placard endothélial. Pas de microbes.

Expectorations.

Absence constante même après homogénéisation de B. K. au cours d'examens répétés.

Le 13 janvier 1941 — Examen anatomique.

Le météorisme abdominal est marqué.

A l'ouverture de la paroi, écoulement de liquide d'ascite extrêmement abondant, de couleur jaune pâle.

Adhérences épiploïques soudant la face inférieure du foie à l'estomac, surtout marquée au lobe gauche.

La surface du foie est parsemée de nodules jaune pâle, confluent au lobe gauche. La consistance de l'organe est plus dure qu'à l'état normal. A la coupe, on voit des nodules jaune pâle truffant le parenchyme hépatique dans sa totalité surtout dans le lobe gauche.

La sclérose hépatique est discrète. La stase centrolobulaire est légère, la graisse peu abondante. Poids 1.725 gr.

La queue du pancréas est infiltrée de nodules.

La rate porte une petite tache blanchâtre superficielle pouvant répondre à un infarctus ancien. — Poids : 270 gr.

Les reins petits et rouges pèsent chacun 140 gr.

Les plèvres sont adhérentes à gauche.

Les autres organes n'offrent rien à signaler.

Le dosage de méthionine pratiqué le 5 décembre, 6 jours après l'entrée du malade donne les chiffres suivants :

Méthionine 2 gr. 05 p. 1000

Soufre méthionique... 0,44

La quantité de sang recueillie ne nous a pas permis de pratiquer le dosage du soufre total.

Il s'agit en résumé, d'un malade entré à l'hôpital avec le diagnostic de cirrhose. L'ascite est peu abondante, mais l'état d'amaigrissement d'emblée assez impressionnant. Le malade décède un mois et demi après son admission à l'hôpital, et à l'examen anatomo-

mique, on se trouve en présence d'un néoplasme secondaire du foie. Le chiffre de méthionine déterminé 5 semaines avant la mort du sujet est très notablement inférieur à la normale.

OBSERVATION III.

Mme C..., ménagère, 43 ans, entrée le 20 septembre 1940, se trouve encore à l'hôpital le 1^{er} juillet 1941.

La malade a subi une première poussée d'ascite au printemps 1940. On l'a traitée avec une médication calcique, de l'hépatrol et de la théobromose qui amènent la disparition de l'épanchement en 15 jours, après une crise de polyurie.

Trois semaines avant son entrée à l'hôpital, survient une nouvelle poussée d'ascite. La malade se soigne mal chez elle pendant ce temps, et à la suite de la fatigue que lui cause l'incessante augmentation de volume de son abdomen, elle décide d'entrer à l'hôpital.

A ce moment, elle se plaignait de douleurs au foie, très violentes, irradiant dans tout le côté droit et d'une douleur siègeant à gauche de la pointe du cœur dans le 5^e espace intercostal. De plus, elle était constipée, depuis 4 jours, avait des vomissements de glaires tous les matins et des cauchemars (sensation de tomber dans un trou).

A l'examen : l'abdomen, qui a augmenté progressivement de volume, a une paroi distendue, avec circulation collatérale surtout sus-ombilicale gauche. L'ombilic est déplissé. Le signe du flot est positif.

A la percussion de l'abdomen, on note une matité franche au-dessous d'une ligne courbe à concavité supérieure passant par l'ombilic. La percussion en décubitus latéral montre la mobilité du liquide.

Le foie est gros, sa limite inférieure est abaissée à 3 travers de doigt au-dessous du rebord costal; il est douloureux.

La rate n'est pas perceptible.

Il n'y a aucune douleur dans la région épigastrique, mais une douleur persistante à gauche de la pointe du cœur.

On remarque un léger œdème périphérique des membres inférieurs, surtout localisé à la malléole interne; il garde le godet.

Le visage est légèrement couperosé, il y a des taches capillaires s'effaçant à la pression.

La malade urine peu (0 l. 700 à 1 l. depuis 5 jours) et rarement. Les urines sont foncées, légèrement troubles, sans dépôt.

Le pouls est rapide, il bat à 110. — Tension artérielle : 11 1/2-7. Les bruits du cœur sont normaux avec, semble-t-il, un premier bruit plus sec.

L'appareil pulmonaire ne révèle rien d'anormal à l'examen, si ce n'est une très légère matité à la base des poumons due sans doute au liquide d'ascite qui remonte assez haut. Une ponction exploratrice est d'ailleurs négative.

3 ponctions abdominales permettent d'évacuer au total 40 litres de liquide (10 + 16 + 14).

Antécédents.

La malade a eu 4 enfants dont un serait mort de méningite, d'origine dentaire dit-elle. Elle a fait 2 fausses couches. A la suite de sa dernière grossesse, s'est produit un prolapsus utérin.

Ses règles ont disparu il y a un an (septembre 1939) et ont réapparu deux fois depuis (janvier et mai 1940).

Elle dit ne boire ni vin, ni apéritifs.

Son mari est hospitalisé pour tuberculose.

Examens de laboratoire.

Liquide d'Ascite — le 24 septembre 1940.

Albumine 18 gr. p. 1000.

Quelques hématies, quelques polynucléaires et lymphocytes. — Rares cellules endothéliales. — Aucun placard endothélial, pas de microbes.

Sang — le 25 septembre 1940.

Urée 0 gr. 63 p. 1000.

BW = H8 H = H8 M K R. II +

Urine — le 28 septembre 1940.

Sucre — néant.

Sang — le 30 septembre 1940

Réserve alcaline : 49 vol. p. 100.

Epreuve de la galactosurie provoquée le 4 octobre 1940.

Echantillons	Volume	Sucre p. 1000	Sucre éliminé
1	240 cm ³	15 gr. 30	3 gr. 60
2	50 —	11 gr. 20	0 gr. 56
3	200 —	0	0
4	550 —	0	0

Sang — le 9 octobre 1940.

Urée 0 gr. 54 p. 1000.

Liquide d'Ascite, le 28 octobre 1940.

Albumine 8 gr. p. 1000.

Assez nombreuses hématies. — Quelques lymphocytes, rares polynucléaires non altérés, rares cellules épithéliales. Aucun placard endothélial. Pas de microbes.

Liquide d'ascite, le 13 janvier 1941.

Albumine 22 gr. p. 1000.

Nombreuses hématies. — Quelques polynucléaires non altérés, quelques lymphocytes. Pas de microbes.

Sang — le 24 janvier 1941.

Protéines totales.....	75 gr. 10 p. 1000
Sérine	41 gr. 10 —
Globuline	34 gr. —
Rapport $\frac{\text{sérine}}{\text{globuline}}$ =	1,20

Les dosages de méthionine et de soufre pratiqués le 5 décembre 1940 donnent les chiffres suivants :

Méthionine	1 gr. 04 p. 1000
Soufre méthionique....	0 gr. 22 —
Soufre total.....	1 gr. 39 —
Rapport soufré.....	0,16

En résumé, cette malade atteinte de cirrhose hypertrophique éthylique, avec œdèmes et ascite importante, présente au cours de sa maladie une diminution très considérable de la méthionine, du soufre et du rapport soufré.

OBSERVATION IV.

Mme M... 38 ans, entrée le 27 novembre 1940, sortie le 5 janvier 1941.

La malade entre dans le service le 27 novembre 1940 pour une importante augmentation de volume de son abdomen, survenue en trois jours et coexistant avec une diminution considérable de la diurèse.

Antécédents. — Luxation congénitale de la hanche gauche. Appendicectomie — Hystérectomie subtotale pour salpingite double à 26 ans. Réglée à 12 ans, régulièrement jusqu'à son opération. Depuis 1939, deux crises épileptiformes avec absence de conscience dont l'une en juin 1940 à Poitiers, durant l'exode, a duré 9 heures.

Ancienne syphilitique, la malade a suivi, ainsi que son mari, un traitement spécifique durant trois ans.

L'éthylisme est manifeste, bien qu'inavoué.

Le père de la malade est mort à 62 ans d'une embolie ; sa mère, au même âge, d'un cancer du foie. Sa sœur, atteinte elle aussi d'une luxation congénitale de la hanche, est morte à 38 ans de tuberculose osseuse. Un de ses frères, âgé de 42 ans, est diabétique ; les deux autres sont bien portants.

La première atteinte de la maladie remonte à 3 ans ; à la suite d'une forte émotion, la malade a eu, en janvier 1937, un ictère qui dura un mois, accompagné d'importantes épistaxis, de selles noirâtres, non décolorées, de vomissements bilieux, abondants, se produisant généralement avant le petit déjeuner ; les urines, de couleur rouge, étaient très rares.

L'apparition de liquide abdominal nécessite, 15 jours après son entrée à Necker, une ponction de 12 litres à la suite de laquelle l'ascite ne se reproduit plus durant 3 ans. En 1939, l'ascite ayant réapparu en 8 à 15 jours, on ponctionne la malade, de nouveau hospitalisée à Necker ; les volumes sont : en novembre 1939, 8 litres, en décembre 1939, 7 litres, en janvier 1940, 7 litres.

A ce moment, une ponction pleurale permet de retirer environ 25 cm³ de liquide.

A son entrée dans le service, à la fin de novembre 1940, l'ascite survenue rapidement détermine une sensation de tiraillement douloureuse ; la malade ne suit plus depuis 5 mois le régime de viandes grillées, fruits, légumes et lait qui lui avait été prescrit et a parfois des pituites matinales.

Des diarrhées peu abondantes se produisent principalement avant les repas. Elle se plaint en outre de cauchemars avec zoopsies (serpents).

A l'examen, l'aspect général est bon. On note un cer-

tain subictère conjonctival. La température est normale.

La langue est légèrement saburrale ; il n'y a pas de taches leucoplasiques aux commissures labiales.

L'abdomen est distendu ; on note une circulation collatérale surtout visible au thorax ; l'ombilic est presque déplié, le signe du flot est très net. Les limites du foie et de la rate sont peu perceptibles.

On constate, à la langue et aux mains, un tremblement intense qui existe depuis 3 ans.

Le thorax, le genou et l'avant-bras droits portent des ecchymoses. Le temps de saignement est de 5' 30" ; le temps de coagulation est de 7'30". Le signe du lacet est négatif.

L'examen de l'appareil respiratoire décèle une légère zone de matité à la base droite.

Le pouls régulier, bien frappé, bat à 70. Le cœur est normal, la tension artérielle est 16 1/2-9.

Le réflexe rotulien est faible à droite, plus accusé à gauche ; les réflexes achilléens sont abolis ; les réflexes stylo-radiaux sont normaux.

L'émission d'urines est très faible. Celles-ci hautes en couleur, ne contiennent pas de sucre, mais une notable quantité d'albumine et de pigments biliaires.

Le 29 novembre 1940, à la suite d'une ponction évacuatrice de son ascite (5 l. 500), la malade a été prise de mouvements convulsifs cloniques, puis toniques, avec morsure de la langue, mousse et écume aux lèvres, sans émission d'urines. L'ensemble a duré environ 2 minutes, avec perte de connaissance. Immédiatement après la crise, survient une phase de délire avec hallucinations, qui dure encore le 30 novembre. La malade parle avec volubilité de faits anciens sans rapport avec sa situation actuelle et essaie continuellement d'atteindre des objets invisibles.

A ce moment, un examen du système nerveux ne

révèle l'existence d'aucun signe nouveau. Le tremblement de la langue et des mains a disparu. Le pouls est accéléré, régulier, bien frappé, à 96; la tension artérielle est 15-9.

Au début de décembre, la malade subit quelques injections d'extrait hépatique et des injections intraveineuses tri-hebdomadaires de cyanure de mercure.

Dès le 15 décembre, survient une diurèse quotidienne de 2 litres, persistante. L'abdomen, légèrement tendu au début du mois, l'est beaucoup moins dans la suite. On a une impression très favorable sur l'évolution immédiate de la maladie, l'ascite résiduelle se résorbant peu à peu.

A la sortie de la malade, le 5 janvier 1941, l'état général est aussi bon que possible, malgré la perte des forces.

Examens de Laboratoire.

Liquide d'ascite — le 29 novembre 1940.

Très rares hématies — quelques cellules à noyaux fortement vacuolés. Quelques placards endothéliaux.

Liquide pleural — le 7 décembre 1940.

Albumine 26 gr. p. 1000.

Très nombreuses hématies. — Rares polynucléaires. — Quelques lymphocytes et cellules endothéliales.

Sang — le 7 décembre 1940.

Urée 0 gr. 41 p. 1000.

Numération globulaire et formule leucocytaire

G. R.....	2.670.000
G. B.....	5.000
Hémoglobine	55 %
Polynucléaires neutrophiles.....	58
— " éosinophiles.....	0
— " -grands mono.....	2

—	moyens mono.....	11
—	lymphocytes.....	25
—	métamyélocytes.....	4

Epreuve de la galactosurie provoquée le 11 décembre 1940.

Echantillons	Volume	Sucre p. 1000	Sucre éliminé
1	250 cm ³	7 gr. 10	1 gr. 77
2	200 —	6 gr. 70	1 gr. 34
3	—	traces	traces
4	—	0	0

Sang — le 13 décembre 1940.

BW = H8 H = H8 K = $\pm$ M K R H +

Les dosages de méthionine et de soufre pratiqués le 17 février 1941 donnent les résultats ci-dessous :

Méthionine	2 gr. 41 p. 1000
Soufre méthionique....	0 gr. 51 —
Soufre total.....	1 gr. 35 —
Rapport	0,37

En résumé, il s'agit d'une ancienne syphilitique atteinte de cirrhose avec ascite assez abondante et oligurie. A noter également quelques épisodes épileptiques.

Les dosages de méthionine et de soufre effectués après six semaines d'évolution favorable, fournissent des résultats très voisins de la normale.

OBSERVATION V.

M. N..., 64 ans, entré le 4 juin 1941, sorti le 9 juin 1941.

Le malade, âgé de 64 ans, musicien, entre dans le service pour y être mis en observation.

Atteint en 1938 d'une cirrhose bronzée, il avait été consulter à cette époque parce que son ventre était très ballonné et à cause d'une pigmentation brune très foncée de tout le corps et d'une coloration ictérique des conjonctives. Il a été traité neuf mois à Lariboisière pour cette cirrhose. A la fin de son séjour dans cet hôpital, après une ponction, il a été pris de douleurs au creux épigastrique : douleurs sourdes avec sensation de crampe, qui n'ont jamais cessé depuis. Le malade a encore été traité pour cette même cirrhose pendant trois mois en 1939, à Bichat.

Durant toute cette période, il a été ponctionné 16 fois, chaque ponction évacuant de 12 à 14 litres de liquide. La dernière remonte au mois de mars 1939.

En septembre 1940, il fait un nouveau séjour d'un mois à Bichat.

On note dans ses antécédents une imprégnation éthylique très marquée; au cours d'une vie coloniale de 20 ans, il a absorbé une très grande quantité d'alcool, notamment 1 litre de Pernod par jour, pendant des années. Durant le même temps, il a souffert de crises de paludisme. On relève enfin une syphilis contractée en 1921. A cette époque, le malade a constaté la présence de deux macules blanchâtres de chaque côté du frein, macules indolores, accompagnées de prurit, pour lesquelles il a été consulter trois jours après leur apparition et qui ont disparu trois jours après, grâce à un traitement au 914. Il dit n'avoir pas eu d'adénopathie inguinale à cette occasion et affirme que depuis, les réactions de B. W. ont toujours été négatives. Cette spécificité semble donc discutable. On note de plus un tabagisme accentué.

Dans ses antécédents héréditaires et collatéraux, on trouve un eczéma qui a atteint tous les membres de sa famille.

Examen le 5 juin 1941.

Le malade est maigre ; sa peau est pigmentée assez nettement à la face, très peu sur le reste du corps ; elle est sèche.

La pilosité est minime au pubis, absente aux aisselles.

On note sur le thorax et l'abdomen la présence de taches rubis et une circulation veineuse collatérale du type cave-cave. L'abdomen est d'aspect normal.

A la palpation, l'abdomen est souple, mais très sensible dès qu'on aborde la région hépatique.

Le foie est très volumineux, sa limite supérieure est normale, mais son bord inférieur, difficilement palpable en raison de sa sensibilité, est très abaissé, à environ 4 travers de doigt au-dessous du rebord costal droit, et s'étend jusqu'à la partie moyenne du rebord costal gauche, suivant une ligne convexe passant à un travers de doigts au-dessus de l'ombilic.

Le foie est très sensible, la douleur est réveillée par la palpation et par la percussion. A droite, son bord inférieur est arrondi et sa surface lisse ; à gauche, elle est ferme et grenue.

Dans la région paraombilicale droite, il semble que l'on perçoive une légère tuméfaction arrondie. On y trouve le signe de Murphy.

La rate est percutable, on perçoit son pôle inférieur, douloureux à la respiration profonde.

Les conjonctives sont légèrement subictériques.

La langue est normale.

Il n'y a ni diarrhée, ni constipation.

Les urines sont assez abondantes, claires, assez hautes en couleur et ne contiennent ni sucre, ni albumine.

L'appareil respiratoire est normal.

Le cœur est normal, sans souffle, ni troubles du rythme. La T. A. est = 10,5-8. Le poulx bien frappé bat régulièrement à 70.

On note aux avant-bras un aspect de « Livedo annularis » d'ailleurs passager.

On trouve un ganglion sus-épitrochléen.

Le sommeil du malade est bon, sans délire, ni cauchemars; son psychisme est normal.

Les réflexes tendineux sont normaux, de même les réflexes pupillaires. Il n'y a ni signe de Babinsky, ni signe d'Argyll-Robertson.

Examens de Laboratoire pratiqués le 5 juin 1941.

Sang.

Urée 0 gr. 37 p. 1000
Glycémie 1 gr. 05 —

Numération globulaire et formule leucocytaire :

Globules rouges.....	3.860.000
Globules blancs.....	5.400
Polynucléaires	68
Eosinophiles	2
Lymphocytes	22
Monocytes	8
Hémoglobine	80 %

Epreuve de la galactosurie provoquée.

Echantillons	Volume	Sucre p. 100)	Sucre éliminé
1	32 cm ³	1 gr. 19	0 gr. 03
2	76 —	1 gr. 63	0 gr. 12
3	260 —	traces	traces
4	1.630 —	néant	néant

Urines.

Pas d'albumine.

En résumé, ce malade atteint il y a 3 ans de cirrhose ascitique pigmentaire, se présente actuellement

avec une hépatite scléreuse pigmentaire. — Ses antécédents sont chargés : syphilis, paludisme, éthylysme.

Les dosages de méthionine et de soufre donnent des chiffres normaux, le rapport soufré est cependant un peu supérieur à la moyenne :

Méthionine	2 gr. 68	p. 1000
Soufre méthionine ..	0 gr. 17	—
Soufre total.....	1 gr. 56	—
Rapport	0,36	

OBSERVATION VI.

M. M..., 59 ans, ramasseur de bouteilles. Entré le 19 avril 1941.

Le malade entre le 19 avril pour une augmentation de volume de son abdomen et un œdème important des membres inférieurs. Le début de ces troubles remonte au mois de janvier, avec œdèmes des membres inférieurs survenant le soir, surtout lorsque le sujet est fatigué. Cet œdème augmente progressivement et gagne la verge et le scrotum, l'abdomen, les membres supérieurs, en même temps l'abdomen augmente de volume.

Après avoir consulté à la Salpêtrière, le malade est hospitalisé en février. Le repos et le traitement amènent une grande amélioration de son état : l'ascite et l'œdème disparaissent ; d'ailleurs il boit beaucoup moins. Mais les mêmes phénomènes ne tardent pas à se reproduire, plus marqués que la première fois, accompagnés d'oppression.

L'état général n'est pas altéré, il n'y a pas d'anorexie, pas de nausées, pas de vomissements, mais deux ou trois crises de diarrhée par semaine. Le sommeil est mauvais, entrecoupé de cauchemars.

Il n'y a ni épistaxis, ni hémorragies.

Antécédents.

En 1915, méningite cérébrospinale ; en 1918, atteinte de paludisme en Orient. Les antécédents collatéraux n'offrent rien à signaler.

A l'examen, on se trouve en présence d'un malade au teint bronzé qu'il a toujours eu. Il n'est pas subictérique, ses pommettes présentent de petites varicosités, ses lèvres sont pâles, sa langue sèche et rouge.

L'abdomen est fortement distendu, l'ombilic déplissé ; on constate une légère circulation collatérale ascendante et quelques varicosités de la paroi abdominale.

La percussion révèle une zone de matité à concavité supérieure passant à 1 cm. au-dessus de l'ombilic, et d'ailleurs variable. Le signe du flot est manifeste.

La palpation est impossible et douloureuse ; il n'y a pas de signe du glaçon.

Un œdème très considérable, dur, blanc, prenant le godet, s'étend aux membres inférieurs et remonte au scrotum, à la verge, à l'abdomen et au thorax.

La rate est percutable sur 8 cm. indolore, non palpable.

Le bord supérieur du foie est dans le 7^e espace intercostal, le bord inférieur n'est pas palpable.

Le malade est oppressé ; le rythme respiratoire est de 28 par minute. On entend des râles bronchiques diffus et on constate l'existence d'un épanchement pleural droit.

Le cœur est normal, ses bruits sont un peu sourds ; la tension artérielle est à 15-9 1/2 (et à 17-8 le jour de la prise de sang pour dosage de méthionine).

Il y a en plus de l'oligurie avec albuminurie (9 gr. par litre).

Le 26 avril apparaît une douleur pongitive de l'hypochondre gauche, exagérée par la respiration ; la percussion est difficile à cause de l'œdème. On note cependant une matité de la base gauche avec de gros râles crépitants et sibilants ; sans souffle.

Le 27 avril, le malade se plaint de perdre ses urines. A la suite d'un traitement par la théobromine, le volume des urines atteint 2 à 3 litres par jour.

Examens de laboratoire.

Urine — le 21 avril 1941.

Albumine 4 gr. 40 p. 1000.

Sang.

Urée 0 gr. 34.

M K R II : ++

En somme, les troubles dont souffre ce malade sont complexes. Son ascite et ses œdèmes sont d'origine à la fois hépatique et rénale. Les dosages de méthionine et de soufre pratiqués le 12 mai 1941, environ 3 semaines après l'admission, donnent des chiffres considérablement diminués ; le rapport soufre conserve cependant une valeur normale.

Méthionine	1 gr. 73	p. 1000
Soufre méthionique..	0 gr. 37	—
Soufre total.....	1 gr. 15	—
Rapport	0,32	

Chez ces sujets, le taux de méthionine est inférieur à la normale sauf dans le cas V (hépatite pigmentaire). Les dosages du cas IV pratiqués pendant une phase de rémission de la maladie, sont ceux qui se rapprochent le plus de la normale. Le rapport soufre est en général normal, sauf dans un cas où il est très abaissé (cas III).

CHAPITRE VIII

La Méthionine du sang total de malades atteints de néphrite

En tête de ce chapitre, et comme transition avec le précédent, il conviendrait de replacer l'observation VI concernant un malade dont l'affection est complexe. Les observations qui suivent sont celles de trois néphrites chroniques (VII) (VIII) (IX).

OBSERVATION VII.

M. C..., 35 ans, pâtissier. Entré le 16 janvier, décédé le 12 mars 1941.

Le malade entre dans le service le 16 janvier 1941 à la suite d'une syncope survenue après une période d'environ un mois, marquée par une asthénie croissante, des douleurs lombaires et de la dyspnée surtout nocturne.

Au sujet de cette syncope, le malade ne peut guère fournir de précisions ; il est chez lui, couché, lorsqu'il est pris de vertige et perd connaissance ; cet état aurait duré environ deux heures ; lorsqu'il revient à lui, il ne ressent tout au plus qu'un peu de fatigue.

Il convient de noter d'abord que ce malade est albuminurique et soigné comme tel depuis deux ans. En effet à cette époque, l'apparition de traces d'albumine dans les urines détermine la prescription d'un régime déchloruré qui semble avoir été à peu près respecté jusqu'à maintenant. Cependant le malade avait déjà présenté des signes de rétention hydrochlorurée sous forme d'œdèmes blancs apparaissant aux malléoles et surtout à la face et aux paupières. Ils rétrocedent spontanément, mais semblent réapparaître, par la suite, de façon intermittente.

D'autre part, le malade est sujet à de fréquents vertiges, à des palpitations, à une amblyopie non constante. Par contre, les épistaxis sont rares ainsi que les céphalées ; le prurit, la cryesthésie, la sensation de doigt mort paraissent inexistantes.

En janvier 1940, a lieu un examen médical à la suite duquel le sujet est réformé et hospitalisé près de Metz. A sa sortie, le traitement semble ne l'avoir guère amélioré et son état reste sensiblement stationnaire jusqu'au mois qui précède son admission.

Des douleurs rénales apparaissent alors ; particulièrement du côté gauche, de siège fixe, lancinantes, non continues. La polyurie existe déjà depuis assez longtemps, accompagnée de pollakiurie surtout nocturne.

De plus, des vomissements surviennent, assez fréquents, à la suite des quintes de toux ; ils semblent être de moyenne abondance, alimentaires, rarement aqueux. Au point de vue digestif, on ne note pas d'autres signes ; il n'y a pas d'anorexie et les digestions sont normales. Il n'y a ni douleurs abdominales, ni diarrhées.

Enfin, existent des troubles respiratoires : ce sont des accès de polypnée, survenant en décubitus dorsal. D'autre part, la toux est assez fréquente.

L'interrogatoire ne révèle ni signes nerveux, ni troubles psychiques ou méningés.

Un dosage d'urée pratiqué il y a un an a donné un résultat de 0 gr. 80.

Les antécédents personnels du malade n'apportent que peu de renseignements ; il n'a pas eu de scarlatine, ni aucune maladie importante. Il avait une légère tendance à l'éthylisme, mais il a cessé de boire du vin à l'apparition de son albuminurie.

Le malade est marié et a un enfant en bonne santé. Il a encore ses grand'mères bien portantes. Son père est mort d'un cancer, sa mère de suite de couches.

A l'examen, son faciès est pâle, un peu amaigri. Il n'a pas d'affections buccales ; on note une légère hypothermie ; il n'y a pas d'œdèmes, ni périphériques, ni des séreuses.

Le cœur ne semble pas hypertrophié ; sa pointe bat dans le 5^e espace intercostal. A l'auscultation, on entend un léger clangor du 2^e bruit, mais pas de bruit de galop. La tension artérielle est à 16 1/2 — 11. Elle a donc diminué puisque le malade dit avoir eu jusqu'à 19 de tension maxima. Le pouls est régulier, bien frappé, battant à 84 pulsations par minute.

La percussion du thorax ne révèle pas de zone de matité. L'auscultation montre quelques râles de bronchite, ronflants, légers, à la base gauche. La palpation de l'abdomen n'est pas douloureuse, le foie a des dimensions normales.

Le rein gauche est sensible et douloureux à la pression.

Les urines, claires, contiennent de l'albumine, 2 gr. par titre au tube d'Esbach. La polyurie semble faire place à une légère oligurie.

L'examen du système nerveux ne montre aucun trouble moteur, sensitif ou réflexe. Au point de vue sensoriel, le malade entend bien et les troubles de la vision, transi-

toires, sont peu apparents. L'accommodation à la lumière et à la distance se font normalement.

Le 26 janvier, le malade vomit son dîner ; il en réabsorbe un autre une heure plus tard sans inconvénient.

Le 31 janvier, dans la nuit, surviennent des douleurs intestinales avec diarrhée qui le forcent à se lever plusieurs fois. Le caractère séreux de ces selles n'a pas pu être précisé.

Le 7 février, le malade sort de l'hôpital et doit être à nouveau hospitalisé le 12. En effet, rentré chez lui dans la matinée, il ne se sent d'abord nullement incommodé, mais après un repas au cours duquel il avoue avoir mangé de la viande avec un peu de sel, il est pris d'une syncope et doit se coucher. Le lendemain, il reste à la diète. Comme il demeure très faible, le médecin appelé lui conseille de retourner à l'hôpital.

Il n'a pas eu d'autres syncopes, mais ses urines contiennent toujours de l'albumine ; elles sont pâles, troubles, leur volume est de 1 litre par 24 heures.

A l'auscultation du cœur, on n'entend pas de bruit de galop, la tension artérielle est 16-11 1/2 ; le fond d'œil est normal des deux côtés.

A la fin de février, les épistaxis sont fréquentes, quotidiennes.

Le 8 mars, la température s'élève à 38°5 ; la respiration est brève, embarrassée, bruyante. On constate l'existence de râles diffus dans les deux champs pulmonaires, mais aucun bruit de galop.

Le 11 mars, la respiration est de plus en plus pénible, l'auscultation du cœur est difficile. Le malade est abattu, somnolent. Le volume des urines, toujours albumineuses, est de 250 cm³.

Le sujet meurt le 12 mars 1941.

Pendant sa maladie, il a d'abord été mis au régime spécial, puis au régime lacto-végétarien.

Examens de laboratoire.

Urines.

L'albumine s'est toujours maintenue entre 1 gr. et 2 gr. par litre.

Sang — le 21 janvier 1941.

Urée : 1 gr. 88 p. 1000.

Numération globulaire, le 28 janvier 1941.

Globules rouges.....	3.002.000
Globules blancs.....	6.500
Polynucléaires neutrophiles.....	58
Polynucléaires éosinophiles.....	0
Grands mono.....	7
Moyens mono.....	13
Lymphocytes	21
Métamyélocytes	1
Hémoglobine	80 %

Sang, le 30 janvier 1941.

Sérine	31 gr. 20 p. 1000
Globuline	32 gr. 60 —
Rapport	0,95
Chlore globulaire.....	1 gr. 85 —
Chlore plasmatique.....	4 gr. 11 —
Rapport	0,44

Sang, le 15 février 1941.

Urée	2 gr. 60 p. 1000
B. W = H8 H = H8 K = négatif.	

Sang, le 28 février 1941.

Urée	2 gr. 85 p. 1000
------------	------------------

Numération globulaire et Formule leucocytaire.

Globules rouges.....	1.800.000
----------------------	-----------

Globules blancs.....	9.000
Polynucléaires neutrophiles.....	72
Polynucléaires éosinophiles.....	3
Grands mono.....	0
Moyens mono.....	5
Lymphocytes.....	16
Métamyélocytes.....	4

Sang, le 4 mars 1941.

Chlore globulaire.....	1 gr. 84 p. 1000
Chlore plasmatique.....	3 gr. 62 —
Rapport	0,5
Urée	2 gr. 83 p. 1000

Les dosages de méthionine et de soufre pratiqués le 26 janvier 1941 donnent dès cette époque des chiffres notablement diminués chez ce malade atteint de néphrite chronique ; la valeur normale du rapport soufré est maintenue.

Méthionine	2 gr. 14 p. 1000
Soufre méthionique..	0 gr. 46 —
Soufre total.....	1 gr. 39 —
Rapport soufré.....	0,33

OBSERVATION VIII.

Mme V..., 43 ans, commerçante. Entrée le 23 novembre 1940, décédée le 14 décembre 1940.

La malade, âgée de 43 ans, assurant des transports en camion, entre dans le service pour azotémie marquée, accompagnée d'albuminurie, d'hypertension et d'un « point » au côté gauche.

Elle fait une fausse couche 4 ans auparavant, se

rétablit lentement et reste fatiguée. A cette époque, les émissions d'urine étaient fréquentes et abondantes ; quelques mois après, elle éprouve de violentes douleurs lombaires. L'analyse d'urine décèle alors la présence d'albumine. Le médecin consulté la soigne pour colibacillurie. La tension artérielle était déjà élevée. Malgré les divers traitements suivis, les douleurs persistent plusieurs mois et finissent cependant par s'atténuer.

En bonne santé jusqu'en juin 1940, elle part à ce moment à bord d'un camion qu'elle conduit elle-même et revient chez elle un mois après. C'est à ce moment que survient sa ménopause et que commencent les troubles actuels : sensation de lourdeur dans les bras et les jambes. La tension s'élève jusqu'à 28. La malade éprouve de la dyspnée d'effort ; les urines sont toujours albumineuses, mais l'azotémie baisse un peu.

Cet état reste stationnaire jusqu'en octobre 1940, date à laquelle le médecin ordonne des ventouses scarifiées qui soulagent un peu la malade dont la tension baisse à 25. Mais, aussitôt après, un point de côté, à gauche, gêne la respiration. L'essoufflement augmente et se prolonge jusqu'au 16 novembre. Le médecin conseille le repos absolu et la malade entre à l'hôpital. Un peu avant son admission, elle avait été prise d'une épistaxis peu abondante, mais continue qui dure encore maintenant ; la tension baisse.

Antécédents.

« Pointe » de pleurésie à gauche à l'âge de 13 ans. N'a pas eu d'enfant.

A l'examen, on se trouve devant une malade d'une pâleur un peu cireuse, ses conjonctives sont décolorées ; sa langue est blanche et saburrale, ses lèvres sont pâles. On remarque des ecchymoses assez nombreuses dans la région dorsale.

Les régions malléolaires et lombaire sont œdématisées, le visage légèrement infiltré. La diurèse est peu abondante : 1/2 litre par jour.

La percussion du thorax révèle une matité de la moitié inférieure gauche. Une ponction évacuatrice a permis de retirer 1.600 cm³ de liquide. À l'auscultation, on a remarqué un souffle pleurétique s'étendant aux deux temps de la respiration ; ce souffle a ensuite disparu, mais il persiste un frottement pleural.

On constate également l'égophonie très nette et la transmission des vibrations vocales à droite.

La malade est hypertendue, mais sa tension est équilibrée ; elle est de 23 1/5 — 13 à son entrée et baisse progressivement au cours du séjour à l'hôpital ; elle est à 10-4 la veille du décès.

À la palpation, la pointe du cœur paraît un peu déviée vers la ligne médiane. Le premier bruit est étale, on note un éclat du 2^e bruit à la base et un choc en dôme. Le pouls bat à 80.

Le temps de saignement est de 5 minutes, le temps de coagulation de 13'30" ; il n'y a pas de signe du lacet.

L'acuité visuelle est diminuée à gauche ; de ce côté le fond d'œil est normal, mais on constate à droite une rétinite azotémique et hypertensive, des hémorragies et des exsudats rétiens.

La malade meurt le 14 décembre 1940 dans le coma, en hyperthermie, avec convulsions subintrantes, de type choréo athétosique.

Examens de Laboratoire.

Urines — le 27 novembre 1940.

Albumine 5 gr. p. 1000.

L'albuminurie diminue ensuite, mais se maintient toujours aux environs de 2 gr.

Liquide pleural, le 27 novembre 1940.

Eléments cellulaires peu abondants. Prédominance des cellules endothéliales. Aucun placard. Quelques lymphocytes. Rares polynucléaires non altérés. Pas de microbes.

Sang — le 27 novembre 1940.

B. W. = H8 H = H8 K négatif M. K. R. II négatif.

Urée = 2 gr. 65 p. 1000.

Sang — le 30 novembre 1940.

Urée 2 gr. 43 p. 1000.

Numération globulaire et formule leucocytaire.

Globules rouges.....	2.180.000
Globules blancs.....	4.600
Polynucléaires neutrophiles.....	65
Polynucléaires éosinophiles.....	0
Lymphocytes	29
Grands mono.....	6
Hémoglobine	70 %

Sang — le 7 décembre 1940.

Urée 3 gr. 29 p. 1000.

Sang — le 11 décembre 1940.

Urée 3 gr. 40 p. 1000.

Liquide céphalorachidien, le 13 décembre 1940.

1 élément par mm. cube.

Présence de lymphocytes et de quelques hématies.

Pas de microbes.

Albumine 0 gr. 19 p. 1.000.

Examen anatomique, le 15 décembre 1940.

A l'ouverture du thorax, on trouve un épanchement dans la plèvre gauche et des adhérences pleurales droites.

Les poumons sont congestifs.

Le cœur, avec une légère hypertrophie du ventricule gauche, sans lésions valvulaires ni aortiques, pèse 320 gr. Le péricarde contient une certaine quantité de liquide.

L'abdomen ne renferme pas d'ascite.

Le foie, en apparence normal, pèse 1.220 gr.

A l'examen microscopique, il présente très peu de graisse, peu d'infiltration et pas de sclérose.

La rate, normale, pèse 130 gr.

Les reins, durs à la coupe, ont une corticale mince ; leur aspect est scléroatrophique. Le gauche pèse 50 gr. le droit 45 gr.

Le pancréas est dur.

En résumé, cette malade est atteinte de néphrite chronique, avec rétinite, syndrome œdémateux périphérique, épanchement pleural bilatéral et albuminurie. L'hypertension est équilibrée sans défaillance cardiaque.

Le taux de méthionine est notablement diminué, le soufre total normal d'où la valeur un peu abaissée du rapport soufré :

Méthionine	2 gr. 08 p. 1000
Soufre méthionique..	0 gr. 44 —
Soufre total.	1 gr. 69 —
Rapport soufré.	0,27

OBSERVATION IX.

Mme P..., 41 ans. Entrée le 15 mai 1941, sortie le 16 juin 1941.

La malade, âgée de 41 ans, entre dans le service le 15 mai pour palpitations, œdème des paupières et des

membres inférieurs, occasionné par la station debout. Elle avait été précédemment hospitalisée aux Petits Ménages du 28 janvier au 3 avril 1941 pour néphrite chronique hypertensive et œdémateuse. L'urée sanguine était de 0 gr. 60 à l'entrée, de 0 gr. 45 à la sortie. La tension artérielle 19-11. Les urines contenaient 3 à 4 gr. d'albumine, des cylindres granuleux, des leucocytes et des hématies.

Du 3 avril au 15 mai, la malade ne se levait que 2 à 3 heures par jour et éprouvait chaque fois des palpitations accompagnées d'œdème des jambes, de la région lombaire et des paupières. Elle ressentait de la lassitude et accusait dans la région lombaire des points douloureux, de siège et d'intensité variables ; la douleur était sourde et profonde.

Antécédents.

En 1920, crise d'entérite muco-membraneuse.

Depuis 1930, néphrite chronique, traitée à cette époque par dilatation des uretères et lavages du bassinnet. L'examen des urines avait révélé la présence de colibacilles. Les signes du mal de Bright ont persisté depuis cette époque.

En 1937, sinusite double opérée, suivie de bronchite chronique et de suffocation asthmatiforme.

En 1940, pleurésie qui nécessite l'hospitalisation. A cette occasion, on découvre une asystolie surajoutée aux lésions rénales. L'étiologie en est peu nette. La réaction de B. W. pratiquée à deux reprises donne des résultats douteux.

La malade est réglée depuis l'âge de 14 ans, tous les 26 jours; la durée des règles est de 8 jours, leur abondance est normale.

Les premiers rapports sexuels eurent lieu à 23 ans. La malade a fait 2 fausses couches, l'une à 23 ans,

l'autre à 24 ans. Elles furent suivies de métrite et de salpingite avec pertes abondantes, blanches d'abord, jaunes ensuite, qui furent traitées par diathermie.

A 26 ans, elle eut une fille qui a les poumons « faibles ».
La métrite s'améliore après l'accouchement.

Depuis 1935, les règles diminuent et marquent, un arrêt de 4 mois en 1940, pendant la pleurésie.

A l'examen, les poumons sont normaux.

Le cœur fait entendre un souffle systolique de la pointe ; le pouls, dur, bat à 68 par minute. La tension artérielle est à 19 1/2-10 1/2.

Le foie est ptosé, son bord inférieur est à 2 cm. au dessus de l'ombilic ; l'organe est douloureux à la pression dans sa partie inférieure.

Il n'y a pas d'œdèmes des membres inférieurs.

Les réflexes achilléens et rotuliens sont normaux ainsi que les réflexes épitrochléens et radiaux.

L'accommodation à la distance est normale.

Examens de Laboratoire.

Urines.

Volume : 2 litres par jour.

Albuminurie comprise entre 2 et 14 gr.

Epreuve de l'eau — le 20 mai 1941.

Heures	Volumes	Densités
9 h.	350	1003
9 h. 30	60	1003
10 h.	70	1001
10 h. 30	60	1003
11 h.	60	1005
11 h. 30	58	1001
12 h.	45	1002
12 h. 30	50	1002
13 h.	40	1001

Constante d'Ambard, le 17 mai 1941.

K = 0,340.

Urée sanguine..... 0 gr. 81 p. 1000

Urée urinaire..... 8 gr. 75 —

Volume en 60 min..... 29 cm³

Sang — le 14 mai 1941.

Urée 0 gr. 53 p. 1000

Urines, le 14 mai 1941.

Albumine 4 gr. p. 1000

Eléments cellulaires assez abondants, prédominance de polynucléaires légèrement altérés. Quelques lymphocytes. Quelques bacilles prenant le Gram.

Absence de B. K.

Sang, le 21 mai 1941.

Urée 0 gr. 64 p. 1000

Urines, le 27 mai 1941.

Quelques cellules de la vessie. Aucune flore microbienne, pas de B. K.

En résumé, on se trouve en présence d'une maladie atteinte de néphrite chronique hypertensive œdémateuse avec albuminurie, dont la méthionine sanguine est notablement diminuée.

Méthionine 2 gr. 14

Soufre méthionique..... 0 gr. 46

Il ne nous a pas été possible d'effectuer le dosage du soufre.

Dans ces trois cas de néphrite chronique, la méthionine du sang s'est révélée notablement inférieure à la normale.

CHAPITRE IX

La Méthionine du sang total de malades divers

Les trois premiers malades de ce groupe sont des diabétiques plus ou moins graves (obs. X, XI, XII), le dernier, un addisonien dont l'observation nous a été communiquée par le Docteur R. ROGÉ que nous remercions vivement de son obligeance (obs. XIII).

OBSERVATION X.

M. B..., 57 ans, peintre en bâtiment, entré le 12 mai 1941, sorti le 30 mai 1941.

Le malade âgé de 57 ans, entre dans le service le 12 mai 1941, pour faiblesse générale et hyperthermie.

Depuis 3 mois, sa femme étant hospitalisée, il n'avait pas pu s'alimenter de façon satisfaisante et ses forces diminuaient progressivement.

Le 10 mai, se sentant particulièrement affaibli, il constate que sa température atteint 40°2.

Il se met au lit, reste couché toute la journée du len-

demain, sa température baisse à 39°5 ; le jour suivant, elle reste stationnaire et le malade entre à l'hôpital.

Chez lui, il buvait beaucoup d'alcool et mangeait fort peu.

Il se sentait, surtout à la fin de chaque semaine, presque sans force et il avait fréquemment des sueurs nocturnes. Il n'avait pas d'appétit. A son entrée, il est nettement polyurique avec des urines claires.

Antécédents.

Le malade, bronchitique chronique, a eu, en 1912 au Maroc, une congestion pulmonaire qui a nécessité un mois de soins. Puis il reprend du service et deux mois plus tard, il est atteint de pleurésie des deux bases, pour laquelle, on n'a pas pratiqué de ponction.

En 1916, il est opéré pour paralysie radiale à la suite d'une blessure par balles, et réformé.

En 1918, une nouvelle pneumonie se déclare. Il subit en 1934 une intervention abdominale et reste 5 mois à l'hôpital.

Son passé éthylique est très chargé ; il buvait non seulement du vin, mais encore des alcools particulièrement forts, (cognac, Pernod) jusqu'à 1/2 litre par jour.

L'examen montre un homme abattu, sans forces, très amaigri, qui dit avoir perdu 15 kgs en un an et être ainsi passé de 68 à 53 kgs. Ses pommettes sont rouges et couvertes de varicosités.

Son abdomen est souple, il présente une cicatrice d'intervention médiane sus ombilicale et une autre transversale dans l'hypocondre gauche. On constate en outre une éventration.

A la percussion, le foie apparaît abaissé.

L'examen cardiologique révèle une tachycardie à 100, le sujet déclare qu'elle était à 150 il y a quelques mois. Les bruits du cœur sont assourdis.

La percussion du thorax montre une zone de matité à la base droite. L'auscultation permet d'entendre, à la partie moyenne des poumons, des râles sibilants. A la base droite, correspondant à la zone de submatité, on entend quelques râles crépitants.

A l'examen radiologique, on voit un foyer de condensation, non homogène, à la partie moyenne de l'hémi-thorax droit.

Examens de Laboratoire.

Urines.

Les premiers jours qui suivent l'entrée du malade à l'hôpital, on trouve une glycosurie à 5 gr. 74 p. 1000. 2 gr. 87 par 24 heures .

Sang — le 13 Mai 1941

Glycémie	1 gr. 42
Urée	0 gr. 32
B.W. = H8 H = H8 K = négatif	

Les chiffres de méthionine et de soufre déterminés le 13 mai 1941, en même temps que la glycémie ci-dessus sont les suivants :

Méthionine	2 gr. 73
Soufre méthionique	0 gr. 58
Soufre total.....	1 gr. 70
Rapport soufré.....	0,34

Ils sont normaux chez ce malade, diabétique léger, dans les antécédents duquel on trouve un abcès du poumon.

OBSERVATION XI.

M. L... 57 ans, ébéniste, entré le 3 mars 1941, décédé le 20 Juin 1941.

Le malade entre pour tuméfaction douloureuse de la fesse gauche, le 3 Mars 1941.

Le 30 Janvier 1941, il était déjà entré dans le service du Dr. P. E. WEIL parce qu'il marchait difficilement. — Soigné pour diabète par des injections intramusculaires, son état s'était amélioré et il avait quitté le service le 19 Février.

Au bout de 9 jours le malade, en montant un escalier, ressent subitement une vive douleur dans la région de ses piqûres, douleur qui s'accroît progressivement et va de pair avec une enflure de la région fessière gauche.

L'abcès est incisé le 4 Mars.

Pendant tout le mois, les urines ne contiennent pas de sucre, mais la glycosurie apparaît de nouveau au mois d'Avril. A ce moment, le malade reprend un traitement insulinién régulier de 40, puis de 80 unités par jour.

La glycémie qui est de 3 gr. 26 au début du traitement devient normale à la fin d'avril, puis le sucre disparaît des urines.

Du 1^{er} Mai jusqu'au 20 environ, les doses d'insuline sont réduites à 20, puis 15 unités par jour, mais à partir de cette époque la glycémie remonte progressivement jusqu'à 2 gr. 55, malgré le traitement insulinién et le régime suivant :

Viande grillée.....	2 côtelettes
Beurre	60 gr.
Fromage	60 gr.
Pommes de terre.....	200 gr.
Légumes verts	400 gr.
Café sans sucre	
Vin	

La glycémie ne reprend jamais son taux normal. Il n'y a eu d'acétone dans les urines que les quelques jours qui ont précédé la mort.

Le sucre réapparaît et persiste dans les urines pendant les 15 derniers jours de la vie du malade qui meurt le 20 Juin de gangrène diabétique.

Les dosages de méthionine et de soufre donnent des chiffres normaux :

Méthionine	2 gr. 53
Soufre méthionique.....	0 gr. 54
Soufre total.....	1 gr. 55
Rapport soufré.....	0,35

Ils ont été pratiqués le 20 mai 1941, alors que la glycémie est voisine de 2 gr. par litre, la glycosurie faible, et avant l'évolution de la gangrène qui a emporté le malade.

OBSERVATION XII

M. B... 46 ans, entré le 14 août 1940, sorti le 3 septembre 1940, continue à venir à la consultation du service.

Le malade âgé de 46 ans, entre dans le service le 14 août 1940 pour continuer un traitement consécutif à la découverte de sucre dans ses urines et de différents troubles hépatiques.

Le début de l'affection remonte à près de 10 ans, époque à laquelle il a souffert, pour la première fois, d'une jaunisse très marquée. Un deuxième ictère a eu lieu en 1932, et a duré plus de 3 semaines.

En 1934, troisième ictère avec coloration des téguments et forte douleur dans la région lombaire à droite.

Cette crise a duré deux mois et le sujet a suivi ensuite un régime destiné à améliorer l'état de son foie.

En février 1939, le malade se sent très fatigué ; il perd connaissance un jour au volant de sa voiture et est obligé de se reposer.

Un examen pratiqué à cette époque montre une glycémie à 1 gr. 30.

La glycosurie est à 5 gr. 50 par litre, il y a 13 gr. d'urée par litre.

En 1940, et depuis un certain temps déjà, le malade éprouvait parfois une sensation de soif très intense qui l'entraînait à boire de grandes quantités de liquide. Un traitement insulinién supprima cette sensation de soif, mais apparaît alors une pénible sensation de faim.

En février 1940, après une grippe qui l'avait beaucoup fatigué, le malade fait de nouveau examiner son sang et ses urines :

Glycémie	2 gr. 66
Glycosurie	26 gr. 30 par litre

En outre, le foie est gros et douloureux et les téguments fortement colorés.

Un traitement par l'insuline et l'extrait hépatique est immédiatement entrepris et le malade suit un régime sévère.

Cependant, au cours des six premiers mois de l'année 1940, la glycémie oscille de 2 gr. 00 au début à 2 gr. 48 à la fin de cette période avec un minimum intermédiaire de 1 gr. 40.

Au commencement d'août, la glycémie s'abaisse après quelques jours de repos, puis s'élève de nouveau à 2 gr. 32. Pendant la même période, la glycosurie oscille parallèlement de 11 gr. 50 à 13 gr. 30 avec un minimum à 0. A l'entrée à l'hôpital, la glycosurie est à 21 gr. 40. On n'a jamais trouvé d'acétone.

L'épreuve de la glycosurie alimentaire montre une élimination de glucose de 53 gr. 60 par litre, 8 heures après l'ingestion.

Le malade, en 2 ans, a maigri de 12 kilogs environ.

Les téguments et les conjonctives présentent une teinte subictérique. Celle-ci se voit également à la partie de la muqueuse buccale située sous la langue. Les téguments de la face externe des membres et de la face dorsale des mains sont fortement pigmentés, secs et rugueux. Le malade accuse un prurit, siégeant à la face interne des cuisses et aux mollets.

Il se plaint en outre de fatigue et d'essoufflement au moindre effort, de céphalée apparue au début de 1940, de crampes aux mollets, à la loge antérieure des muscles de la jambe et aux doigts.

L'abdomen est souple, malgré une légère défense musculaire à la palpation.

Le foie, douloureux au palper, a sa limite supérieure dans le 6^e espace intercostal ; il dépasse de 3 travers de doigt le rebord costal ; on note un point vésiculaire douloureux.

La rate est percutable en avant de la ligne axillaire et en dessous du 8^e espace intercostal sur une zone large d'un travers de main environ sur les côtes et le flanc gauche.

Les bruits du cœur sont normaux ; le pouls bat à 65 par minute ; la tension artérielle est à 11-7 1/2.

L'examen pulmonaire ne révèle rien d'anormal, les réflexes tendineux sont normaux. Il n'y a pas de signe de Babinski. Les réflexes cutanés abdominaux sont très marqués. Les réflexes pupillaires sont normaux.

Examens de laboratoire.

Pendant le séjour à l'hôpital, la glycémie oscille entre 1 gr. 14 et 2 gr. 49 ; la glycosurie se maintient à peu près à 20 gr. par litre et 40 gr. par 24 heures.

Chez ce malade atteint d'hépatite et de diabète avec glycosurie importante, sans acétonurie, les chiffres de méthionine et de soufre se sont révélés normaux :

Méthionine	2 gr. 75	p. 1000
Soufre méthionique..	0 gr. 79	—
Soufre total.....	1 gr. 70	—
Rapport	0,33	

à une période où la glycémie atteignait 3 gr. 18 p. 1000 et la glycosurie 71 p. 1000 avec des réactions de l'acétone fortement positives.

Le diabète ne semble pas s'accompagner d'un trouble dans le métabolisme du soufre méthionique ; tous les chiffres sont ici compris entre les limites normales.

*
**

OBSERVATION XIII.

M. C..., 27 ans. Maladie d'Addison (malade de ville).

Le malade est examiné pour la première fois le 14 août 1937. Il présente tous les symptômes d'une maladie d'Addison typique : troubles digestifs très marqués avec anorexie, vomissements, douleurs lombaires, hypotension à 9-6 ; asthénie extrême, mélanodermie. Le début apparent remonte au mois de juillet 1937, mais en interrogeant soigneusement le sujet, on se rend compte que dès le mois de février, soit 6 mois auparavant, il a commencé à ressentir une fatigue inhabituelle et non justifiée.

Progressivement, tous les symptômes ont augmenté jusqu'à l'état décrit ci-dessus.

A l'examen, on se trouve devant un sujet amaigri, pesant 60 kgs au lieu de 68 ou 69 kgs, son poids normal ; dont les mains et la face sont pigmentées ; le tégument présente un nombre considérable de naevi. Les cicatrices sont très fortement pigmentées, ainsi que les organes génitaux. On constate la présence de taches noires sur les muqueuses des lèvres et des joues.

L'asthénie est considérable, le malade peut à peine s'asseoir dans son lit. Il éprouve de l'inquiétude musculaire et des crampes dans les jambes, (ce qui l'oblige à remuer sans cesse), de la somnolence diurne avec insomnie nocturne.

La tension artérielle est 9-6. Le pouls est petit, rapide et mou ; l'indice oscillométrique est 2 1/2 aux membres supérieurs.

L'anorexie est absolue ; l'état nauséux constant avec quelques vomissements surtout le matin à jeun. Le sujet accuse des douleurs bien localisées de chaque côté de la colonne lombaire, dans l'angle costo-musculaire.

Les poumons sont normaux.

Le cœur est normal.

Le foie et la rate sont normaux.

Le système nerveux est normal.

La radiographie des capsules surrénales n'indique rien d'anormal. La radiographie pulmonaire montre 5 ou 6 gros nodules calcifiés dans les régions intercléido-hilaire droite et para-hilaire gauche.

Le traitement consiste en injections intra-veineuses de 20 cm³ de sérum salé hypertonique, de cystéine, de vitamine C et d'hormone cortico-surrénale; extractive d'abord (Eucorton-Organon) puis synthétique (Désoxycorticostérone).

Au début, la maladie évolue en deux poussées impor-

tantes de 3 semaines avec coma, puis l'état s'améliore peu à peu. Le malade mène actuellement une vie sub-normale.

Examens de Laboratoire.

Sang — août 1937.

Urée	0 gr.	44 p.	1000	
Glycémie	0 gr.	90	—	
Cl. globulaire	1 gr.	42	—	
Cl. plasmatique ..	3 gr.	10	—	
Rapport	0,45			
B. W. = H8 H = H8 K = négatif				

le 14 octobre 1937.

Urée	0 gr.	35 p.	1000	
Glycémie	0 gr.	89	—	
Cl. globulaire ...	1 gr.	68	—	
Cl. plasmatique ..	3 gr.	51	—	
Rapport	0,48			

le 14 décembre 1937.

Urée	0 gr.	35 p.	1000	
Glycémie	0 gr.	85	—	
Cl. globulaire	1 fr.	64	—	
Cl. plasmatique ..	3 gr.	55	—	
Rapport	0,47			

le 15 février 1938.

Urée	0 gr.	29 p.	1000	
Glycémie	0 gr.	88	—	
Cl. globulaire	1 gr.	64	—	
Cl. plasmatique ..	3 gr.	51	—	
Rapport	0,47			
Potassium	0 gr.	300	(normale 0,160 - 0,200)	

Soufre total (1) ..	0 gr. 060	—	0,040 - 0,070)
— oxydé.....	0 gr. 035	—	0,020 - 0,030)
Rapport $\frac{SO}{ST}$...	58 %	(normale 70 %)	

le 29 avril 1938.

Urée	0 gr. 30	p. 1000
Glycémie	0 gr. 88	—
Cl. globulaire	1 gr. 66	—
Cl. plasmatique ..	3 gr. 60	—
Rapport	0,46	
Potassium	0 gr. 285	

le 30 juin 1938.

Urée	0 gr. 33	p. 1000
Glycémie	0 gr. 89	—
Cl. globulaire.....	1 gr. 54	—
Cl. plasmatique...	3 gr. 50	—
Rapport	0,44	
Potassium	0 gr. 250	—
Soufre oxydé.....	0 gr. 040	—
Soufre total.....	0 gr. 072	—
Rapport	55 %	

le 23 septembre 1938.

Urée	0 gr. 30	p. 1000
Glycémie	0 gr. 90	—
Cl. globulaire.....	1 gr. 70	—
Cl. plasmatique...	3 gr. 68	—
Rapport	0,46	
Potassium	0 gr. 182	—
Soufre oxydé.....	0 gr. 052	—
Soufre total.....	0 gr. 029	—
Rapport $\frac{SO}{ST}$	53 %	

(1) Il s'agit ici du soufre total du plasma défequé. Il en est de même pour les examens pratiqués le 30 Juin et le 23 Septembre 1938.

le 16 Novembre 1938.

Urée	0 gr.	41 p.	1000	
Glycémie	1 gr.	06	—	
Cl. globulaire.....	1 gr.	53	—	
Cl. plasmatique...	3 gr.	43	—	
Rapport	0,44			
Potassium	0 gr.	210	—	

le 17 janvier 1939.

Urée	0 gr.	22 p.	1000	
Glycémie	0 gr.	92	—	
Cl. globulaire.....	1 gr.	75	—	
Cl. plasmatique...	3 gr.	91	—	
Rapport	0,44			
Potassium	0 gr.	200	—	

le 25 avril 1939.

Urée	0 gr.	17 p.	1000	
Glycémie	0 gr.	91	—	
Cl. globulaire.....	1 gr.	63	—	
Cl. plasmatique...	3 gr.	57	—	
Rapport	0,45			
Potassium	0 gr.	273	—	

le 8 avril 1940.

Urée	0 gr.	13 p.	1000	
Glycémie	0 gr.	06	—	
Cl. globulaire.....	1 gr.	61	—	
Cl. plasmatique...	3 gr.	67	—	
Rapport	0,43			
Potassium	0 gr.	278	—	

Les résultats des dosages de méthionine et de soufre obtenus le 8 avril 1941, en même temps que ceux des autres examens de sang se sont montrés normaux.

Méthionine	2 gr. 63	p. 1000
Soufre méthionique..	0 gr. 56	—
Soufre total.....	1 gr. 73	—
Rapport soufré.....	0,33	

Ce malade est un addisonien typique qui, après une période très alarmante, s'est petit à petit amélioré à tel point qu'il peut mener une vie subnormale grâce à un traitement bien compris et fidèlement suivi. C'est pendant cette phase favorable que nos dosages ont été pratiqués. Il est donc malheureusement impossible d'en tirer une conclusion sur la méthionine au cours de la maladie d'Addison.

La répartition du soufre total entre plasma et globules

Toutes les déterminations précédentes ont été effectuées sur le sang total. Les valeurs faibles que nous avons trouvées dans certains cas intéressent-elles à la fois le plasma et les globules ou l'un de ces éléments seulement ? Pour essayer de répondre à cette question, nous avons étudié le plasma et les globules d'un sujet normal et d'un cirrhotique (Obs. XIV), au point de vue du soufre seulement. Le manque de certains produits, dû aux difficultés actuelles, ne nous a pas permis d'effectuer les dosages de méthionine.

OBSERVATION XIV.

M. O... 48 ans, employé de l'A. P., entré le 6 mars 1941, décédé le 2 juin 1941.

Le malade entre dans le service le 6 mars 1941 pour

une augmentation de volume de son abdomen. Il y a une huitaine de jours, il a constaté pour la première fois que ses chevilles commençaient à enfler. La veille, il avait eu, en se mouchant, une petite épistaxis à laquelle il n'avait pas pris garde. Le lendemain, l'œdème était plus marqué et commençait à monter, prenant successivement les différents segments des membres inférieurs. Puis le malade remarque l'augmentation de volume de son abdomen. Ces deux symptômes, œdème déclive et ascite, allèrent en s'accroissant, cependant que la montée de ses quatre étages devenait pour le sujet de plus en plus pénible et que l'anorexie, qui aurait débuté peu de temps auparavant, devenait complète.

En dehors de ces symptômes, le malade ne ressentait aucune douleur, aucune oppression, mais son métier de portier nécessitant des stations debout prolongées, alourdi et gêné par ses œdèmes et son épanchement péritonéal, il dû se faire hospitaliser.

Antécédents personnels. — En 1932, à la suite d'une hémoptysie, le malade passe 9 mois au Sanatorium de Champrosay, séjour au cours duquel un pneumothorax du côté gauche est tenté sans succès. Puis il reprend son travail.

En 1935, deuxième accident : pleurésie purulente gauche. Le Pr. GRÉGOIRE pratique une thoracoplastie. Au bout de 5 mois, le malade reprend son travail.

Depuis ces deux épisodes pathologiques, le malade a toujours pu travailler, souffrant chaque hiver de bronchites fréquentes avec toux et expectoration non bacillaire.

Toutefois, on ne note aucune affection importante dans les antécédents ; il a toujours eu bon appétit et de bonnes digestions.

Sa femme est morte en 1940 des suites d'une phlébite, ses deux fils sont bien portants.

Cependant, l'éthylisme est certain, le sujet avoue avoir bu quotidiennement au moins 3 litres de vin sans compter l'alcool pris le matin ou après les repas. Il avait d'ailleurs des pituites matutinales, parfois des vomissements glaireux et bilieux ; ses nuits étaient troublées de rêves agités, enfin des crampes fréquentes des membres inférieurs indiquent l'existence d'une polynévrite.

Il n'y a rien à signaler dans les antécédents héréditaires et collatéraux.

A l'examen, on se trouve en présence d'un sujet asthénique, apyrétique, au faciès coloré, dont le teint est subictérique, le nez et les pommettes couverts de nombreuses varicosités. On ne constate pas d'amaigrissement frappant.

L'abdomen présente un certain œdème de la paroi ; il est volumineux, légèrement étalé sur les flancs, distendu par une ascite abondante. On note une circulation collatérale latéro et sus-ombilicale, et quelques taches vasculaires. La percussion et le signe du flot montrent qu'il s'agit d'une ascite libre.

L'œdème déclive est manifeste ; c'est un œdème blanc, mou, gardant le godet, intéressant les malléoles où il déforme le membre, et remontant aux jambes, aux cuisses, aux lombes. On note également un œdème de la verge et du scrotum.

Les urines émises en petite quantité, sont hautes en couleur, non albumineuses et contiennent des sels et des pigments biliaires.

La langue est rouge écarlate avec, par places, un enduit saburral épais.

Le foie est hypertrophié et donne le signe du glaçon ; sa consistance est dure et son bord inférieur se trouve à 4 travers de doigt au-dessous des fausses côtes.

La rate est percutable sur deux travers de doigt ; la présence d'ascite empêche de la palper.

La sonorité du poumon droit est normale ; on note une légère submatité de la base gauche ; les vibrations passent bien à droite, moins bien à la base gauche. L'auscultation laisse entendre des râles secs et humides disséminés dans les deux champs pulmonaires.

Le cœur est normal. La tension artérielle est à 11-8 ; le pouls régulier, assez bien frappé, bat à 88. La recherche du réflexe oculocardiaque ne donne pas de modifications appréciables du pouls.

Les réflexes tendineux existent, quoique faibles.

Il n'y a pas de douleur nette à la pression des masses musculaires, les réflexes pupillaires sont normaux.

Evolution.

La diurèse étant très médiocre, on administre 2 ampoules de Novurit tous les 2 jours en injection lente ; elle s'élève alors jusqu'à 2 litres.

Le 14 avril 1941, devant l'augmentation de volume de l'abdomen accompagnée de dyspnée, on pratique une ponction évacuatrice. On retire ainsi 7 litres de liquide jaune citron.

Depuis le 7 avril, le malade absorbe deux cachets de 0 gr. 50 de théobromine, ce qui améliore la diurèse.

17 mai 1941. — L'abdomen est de nouveau très volumineux ; on pratique une nouvelle ponction qui donne 3 litres d'un liquide nettement hémorragique.

Le 27 mai, hémorragies guigivales.

Le 2 juin, le malade meurt.

Le malade était au régime spécial avec lait, viande grillée et jambon.

Examens de Laboratoire.

Liquide d'ascite — le 7 mars 1941.

Quelques hématies ; éléments cellulaires très abondants, prédominance des cellules endothéliales. Très

nombreux placards endothéliaux, rares lymphocytes et rares polynucléaires non altérés. Pas de microbes.

Albumine : 5 gr. p. 1000.

Urines — le 7 mars 1941.

Albumine : néant.

Présence de pigments et de sels biliaires.

Sang — le 7 mars 1941.

Cholestérol : 0 gr. 68.

Epreuve de la galactosurie provoquée, le 7 mars 1941.

Echantillons	V lume	Galactose p. 1000	Galactose éliminée
1	40 cm ³	4 gr.	0,16
2	33 —	7 gr. 42	0,24
3	250 —	traces	traces
4	625 —	néant	néant

Sang — le 24 mars 1941.

Cholestérol : 2 gr.

Expectorations — le 28 mars 1941.

Pas de B. K. à l'examen direct et à l'homogénéisation.

Liquide d'ascite — le 15 avril 1941.

Nombreuses hématies. — Eléments cellulaires assez abondants ; prédominance des lymphocytes. — Quelques polynucléaires non altérés et quelques cellules endothéliales. Aucun placard. Pas de microbes.

Albumine : 25 gr. 30 pour 1000.

Sang — le 23 avril 1941.

Réserve Alcaline : 44 vol. p. 100.

Sang — le 2 mai 1941.

Tyramine 0 gr. 006 p. 1000.

Liquide d'ascite — le 19 mai 1941.

Très nombreuses hématies. — Quelques polynucléaires non altérés, quelques lymphocytes et cellules endothéliales. Rares placards endothéliaux. Pas de microbes.

Sang — le 21 mai 1941.

Urée 0 gr. 43 p. 1000.

Sang — le 28 mai 1941.

Urée 0 gr. 48 p. 1000.

En résumé, il s'agit d'une cirrhose hypertrophique avec ascite et œdèmes d'origine éthylique. Les dosages de soufre plasmatique et globulaire pratiqués le 21 mai 1941 donnent les résultats suivants :

Plasma 1 gr. 00 p. 1000

Globules 1 gr. 96 —

alors que les chiffres d'un sujet normal sont :

Plasma 1 gr. 01 p. 1000

Globules 2 gr. 86 —

Il semble donc qu'on puisse en déduire que, lorsqu'il y a un déficit en méthionine dans le sang total, il provient non pas du plasma, mais des globules.

TROISIÈME PARTIE

CONCLUSIONS

BIBLIOGRAPHIE

CONCLUSIONS

Dans la première partie, nous avons exposé l'état actuel des recherches faites sur la méthionine, dans la seconde, les résultats de notre travail.

*
**

1°) La méthionine acide α amino — γ — méthylthiobutyrique est un corps dont les propriétés et la constitution sont bien connues ; les méthodes de préparation et de synthèse parfaitement établies, les procédés de dosage précis bien que longs et délicats.

2°) La méthionine existe dans toutes les protéines animales et dans les protéines végétales sauf dans celles de certaines algues marines.

3°) La méthionine est le seul amino-acide soufré indispensable à la croissance du jeune animal ; elle favorise la production des phanères et en particulier de la laine. Il y a antagonisme entre la méthionine et la cystine en ce qui concerne les réserves lipoidiques du foie : la première les mobilise, la seconde favorise leur accumulation. Enfin, la méthionine intervient

dans les phénomènes de conjugaison aboutissant aux acides taurocholique, mercapturiques, etc.

4°) Le catabolisme de la méthionine n'est pas encore entièrement élucidé, mais il est certain que la cystine en est un stade intermédiaire et que le stade terminal est représenté par le soufre oxydé sous les formes sulfurique et sulfonique.

5°) Les rapports de la méthionine avec les phénomènes enzymatiques et microbiens ont été également étudiés ; or, tandis que la méthionine remplace efficacement la cystine dans l'alimentation des animaux, elle se comporte d'une toute autre manière en présence des bactéries.

6°) Nous avons déterminé dans le sang total le taux normal de la méthionine totale (libre et combinée) et celui du soufre total. Nous n'avons pas dosé le soufre minéral car il ne représente que 2 à 3 % du soufre total et ses variations ne modifient que très peu la valeur du rapport soufré :

$$\frac{\text{soufre méthionique}}{\text{soufre total}}$$

Les chiffres extrêmes sont :

Méthionine	2 gr. 50	—	2 gr. 75	p. 1000
Soufre méthionique...	0 gr. 53	—	0 gr. 59	—
Soufre total.....	1 gr. 46	—	1 gr. 75	—
Rapport soufré.....	0,31	—	0,37	—

ce qui donne en moyenne :

Méthionine	2 gr. 62	p. 1000
Soufre méthionique..	0 gr. 56	—
Soufre total.....	1 gr. 60	—
Rapport soufré.....	0,35	

Les mêmes dosages pratiqués chez certains malades dont nous donnons en même temps les résultats des examens chimiques, bactériologiques et histologiques montrent que :

7°) Les affections chroniques du foie : cancer, hépatites, cirrhose, s'accompagnent d'une diminution parfois très marquée de la teneur du sang total en méthionine et en soufre ; le rapport soufré s'éloigne peu de la normale sauf dans un cas où il est très abaissé. Cependant ces valeurs sont normales chez un malade atteint d'hépatite pigmentaire dont l'ascite a disparu depuis trois ans, et subnormales chez une cirrhotique éthylique dont l'état s'est considérablement amélioré.

8°) Les néphrites albuminuriques azotémiques et hypertensives sont également caractérisées par des taux de méthionine et de soufre inférieurs à la moyenne, avec de faibles variations du rapport soufré.

La réserve soufrée que constitue la méthionine se révèle donc plus ou moins diminuée dans le sang de ces malades. On pourrait nous objecter le régime lacto-végétarien que suivent un certain nombre d'entre eux, et dire qu'il est la cause de cette défi-

ciencia. Nous ne le pensons pas, car la méthionine se trouve dans toutes les protéines alimentaires, animales et végétales, et le rapport soufré y a, comme dans le sang normal, une valeur de 35 % environ.

Dans l'état actuel de la question, on ne peut pas encore préciser si cette diminution provient d'un gaspillage, de besoins accrus ou d'un défaut de mise en réserve.

9°) Il semble que l'on puisse attribuer le déficit méthionique du sang total uniquement aux globules, mais cette notion demanderait à être vérifiée par une expérimentation plus large.

10°) L'examen anatomique a été pratiqué chez trois de nos malades (obs. I, II et VIII). Les images de dégénérescence graisseuse du foie les plus nettes ont été trouvée chez celui d'entre eux dont le taux de méthionine sanguine était le plus faible (Obs. I). Or, les auteurs américains ont montré l'activité lipotroque de la méthionine qui tend à mobiliser les lipoïdes hépatiques.

11°) Le diabète apparaît sans influence sur la teneur du sang en méthionine.

12°) Il est difficile de prendre actuellement position à l'égard de la maladie d'ADDISON car chez un sujet menant une vie presque normale, grâce à un traitement énergique et scrupuleusement suivi, nous avons trouvé des chiffres voisins de la moyenne. La méthionine s'en est-elle écartée à la période aiguë et le

traitement l'a-t-il ramenée au taux habituel, ou bien la maladie d'ADDISON n'exerce-t-elle aucune influence ? Etant donné l'importance que jouent les capsules surrénales dans le métabolisme du soufre, la première hypothèse est vraisemblable, mais on n'en a jusqu'ici aucune preuve expérimentale ni clinique.

Vu : le Doyen de la Faculté,
BAUDOUIN.

Vu : le Président de thèse,
LOEPER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Doyen de la Faculté des Sciences
chargé des fonctions de Recteur de l'Académie de Paris
CH. MAURAIN

BIBLIOGRAPHIE

- (1) M. LOEPER et L. BORY. — Le Soufre en Biologie, Paris 1932, Doin, éditeur.
- (2) S. H. MUELLER. — *Chem. Bl.* 1923, 3-298.
- (3) G. BARGER et F. F. COYNE. — *Biochem. J.* 1928, 22-1417.
- (4) W. WINDUS et C. S. MARVEL. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1930, 52-2575.
- (5) W. WINDUS et C. S. MARVEL. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1931, 53-3490.
- (6) G. BARGER et T. E. WEICHSSELBAUM. — *Biochem J.* 1931, 25-997.
- (7) G. BARGER et T. E. WEICHSSELBAUM. — *Org. Synih.* 1934, 14-58.
- (8) N. W. PIRIE. — *Biochem. J.* 1932, 26-1270.
- (9) E. M. HILL et W. ROBSON. — *Biochem. J.* 1934 28-1008.
- (10) J. H. MUELLER. — *Science*, 1935, 81-511.
- (11) C. PARIS. — *Thèse Doct. Méd.* Paris, 1939.
- (12) M. POLONOVSKI. — *Eléments de Biochimie Médicale*, Paris, 1941, Masson, éd.

- (12 a) M. POLONOVSKI et A. LESPAGNOL. — *Chimie Organique Biologique*, Paris, 1941, Masson, éd.
- (13) C. LEFÈVRE et M. RANGIER. — *Journ. Pharm. et Chim.* (8) 1935, 20-151.
- (14) G. TOENNIES et J. P. CALLAN. — *J. Biol. Chem.* 1939, 129-481.
- (15) B. H. NICOLET et L. A. SHINN. — *J. Amer. Chem. Soc.* 1939, 61-1615.
- (16) G. TOENNIES et J. J. KOLB. — *J. Biol. Chem.* 1939, 128-399.
- (17) G. TOENNIES et J. J. KOLB. — *J. Biol. Chem.* 1939, 131-401.
- (18) V. DU VIGNEAUD et C. E. MEYER. — *J. Biol. Chem.* 1932, 94-641.
- (19) R. DUCHINSKY et J. JEANNERAT. — *C. R. Ac. Sc.* 1939, 208-1359.
- (20) M. E. HILL et W. ROBSON. — *Biochem. J.* 1936, 30-248.
- (21) M. POLONOVSKI et R. ISSARTEL. — *Bull. Soc. Chim. Bio.* 1939, 21-755.
- (22) A. FRIEDRICH et F. MANDL. — *Microchemie*, 1937, 22-14.
- (23) C. LEFÈVRE et P. DESGREZ. — *Journ. Pharm. et Chim.* (9) 1940-1941, 1-341.
- (24) H. D. BAERNSTEIN. — *J. Biol. Chem.* 1932, 97-663.
- (25) H. D. BAERNSTEIN. — *J. Biol. Chem.* 1936, 115-25.
- (26) R. KUHN, L. BIRKOFER et F. W. QUACKENBUSH. — *Ber.* 1939, 72-407.

- (27) R. KUHN et P. DESNUELLE. — *Z. physiol. Chem.* 1937, 251-14.
- (28) K. BAILEY. — *Biochem. J.* 1937, 31-1396-1406.
- (29) J. W. H. LUGG. — *Biochem. J.* 1938, 32-2114.
- (30) B. KASSEL et E. BRAND. — *J. Biol. Chem.* 1938, 125-45.
- (31) B. KASSEL et E. BRAND. — *J. Biol. Chem.* 1938, 125-435.
- (32) T. TOMIYAMA et M. HANADA. — *J. Biol. Chem.* (Japan) 1931, 19-345.
- (33) A. E. SHARPENAK et G. P. ERWIN. — *Vofrochi Pita-niya* 1937, 4-11.
- (34) R. A. PLIMMER et J. LOWNIDES. — *Biochem. J.* 1938, 31-1751.
- (35) J. BARRIT. — *Biochem. J.* 1934, 28-1.
- (36) C. LEFEVRE et M. RANGIER. — *Journ. Pharm. Chim.* (8) 1938, 27-154-204.
- (37) C. LEFEVRE et M. RANGIER. — *Bul. Soc. Chim. Bio.* 1937, 19-1697.
- (38) K. H. SLOTTA et FORSTER. — *Ber.* 1938, 71-1082.
- (39) A. MAZUR et H. T. CLARKE. — *J. Biol. Chem.* 1938, 123-729.
- (40) R. W. JACKSON et R. J. BLOCK. — *J. Biol. Chem.* 1938, 122-425.
- (41) R. W. JACKSON et R. J. BLOCK. — *Science*, 1931, 74-414.
- (42) R. W. JACKSON et R. J. BLOCK. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and. Med.* 1933, 30-587.

- (43) R. W. JACKSON et R. J. BLOCK. — *J. Biol. Chem.* 1935, 98-465.
- (44) R. W. JACKSON et R. J. BLOCK. — *J. Biol. Chem.* 1936, 113-135.
- (45) V. DU VIGNEAUD, H. S. LORING et H. H. CROFT. — *J. Biol. Chem.* 1934, 105-481.
- (46) W. C. ROSE, ELLIS, W. WINDUS et CATHERWOOD. — *J. Biol. Chem.* 1931, 92-16.
- (47) W. C. ROSE. — *J. Biol. Chem.* 1931, 94-155.
- (48) W. C. ROSE. — *Science.* 1937, 86-298.
- (49) M. WOWACK, K. S. KAMMERER et W. C. ROSE. — *J. Biol. Chem.* 1937, 121-403-410.
- (50) MITCHELL. — *Ann. Rev. Biochem.* 1938, 7-336.
- (51) A. WHITE et E. F. BEACH. — *J. Biol. Chem.* 1937, 122-219.
- (52) A. WHITE et E. F. BEACH. — *J. Biol. Chem.* 1939, 127-87.
- (53) M. A. BENNET. — *Biochem. J.* 1939, 33-885.
- (54) S. C. MADDEN, W. A. NOEHREN, G. S. WARAICH et G. H. WHIPPLE. — *J. Exp. Med.* 1939, 69-721 .
- (55) E. BRAND. — *J. Biol. Chem.* 1938, 138-15.
- (56) W. C. ROSE et E. E. RICE. — *J. Biol. Chem.* 1939, 130-325.
- (56) V. DU VIGNEAUD, M. M. DYER et M. W. KIES. — *J. Biol. Chem.* 1939, 130-305.
- (58) V. DU VIGNEAUD, J. P. CHANDLER, A. W. MOYER et D. M. KEPPLER. — *J. Biol. Chem.* 1939, 131-57.

- (59) A. WHITE. — *Science*, 1937, 86-588.
- (60) E. V. HEARD et H. B. LEWIS. — *J. Biol. Chem.* 1938, 123-203.
- (61) M. C. DAWBARN. — *Austral Journ. Exp. Biol. Méd. Sci.* 1938, 16-159.
- (62) H. R. MARSTON. — *J. Agric. Sci.* 1935, 25-103.
- (63) A. W. BEESTON et H. J. CHANNON. — *Biochem. J.* 1936, 30-280.
- (64) H. J. CHANNON, M. C. MANIFOLD et A. P. PLATT. — *Biochem. J.* 1938, 32-969.
- (65) H. J. CHANNON, J. V. LOACH, P. A. LOIZIDES, M. C. MANIFOLD et G. SOLIMAN. — *Biochem. J.* 1938, 32-976.
- (66) H. F. TUCKER et H. C. ECKSTEIN. — *J. Biol. Chem.* 1937, 121-479.
- (67) H. F. TUCKER et H. C. ECKSTEIN. — *J. Biol. Chem.* 1938, 126-117.
- (68) C. H. BEST et J. H. RIDOUT. — *Can. Med. Ass. J.* 1938, 39-188.
- (69) V. DU VIGNEAUD, J. P. CHANDLER et D. M. KEPPLER. — *J. Biol. Chem.* 1939, 128-108.
- (70) S. A. SINGAL et H. C. ECKSTEIN. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1939, 41-512.
- (71) A. WHITE et R. W. JACKSON. — *J. Biol. Chem.* 1935, 111-507.
- (72) R. W. VIRTUE. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 1936, 34-425.
- (73) J. A. STEKOL. — *J. Biol. Chem.* 1937, 117-147.

- (74) J. A. STEKOL. — *J. Biol. Chem.* 1937, 118-155.
- (75) J. A. STEKOL. — *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.* 1937, 36-623.
- (76) J. A. STEKOL. — *J. Biol. Chem.* 1938, 122-333.
- (77) A. WHITE. — *J. Biol. Chem.* 1936, 112-503.
- (78) R. W. VIRTUE et M. E. DOSTER-VIRTUE. — *J. Biol. Chem.* 1937, 119-697.
- (79) R. C. HARINGTON et R. C. C. MOGGRIDGE. — *J. Chem. Soc.* 1939, 443.
- (80) J. H. STERNER et G. UNDES. — *Am. J. Physiol.* 1936, 92-101.
- (81) V. DU VIGNEAUD, H. D. DYER et J. HARMON. — *J. Biol. Chem.* 1933, 101-719.
- (82) H. TARVER et C. L. A. SCHMIDT. — *J. Biol. Chem.* 1939, 130-67.
- (83) E. BRAND, R. J. BLOCK et G. F. CAHILL. — *J. Biol. Chem.* 1937, 119-681.
- (84) E. BRAND, R. J. BLOCK et G. F. CAHILL. — *J. Biol. Chem.* 1937, 119-689.
- (85) E. BRAND, R. J. BLOCK, B. KASSEL et G. F. CAHILL. — *J. Biol. Chem.* 1937, 119-669.
- (86) E. BRAND, C. F. CAHILL et B. KASSEL. — *J. Biol. Chem.* 1938, 125-415.
- (87) H. WAELSCH et E. BOREK. — *Journ. Amer. Chem. Soc.* 1939, 61-2252.
- (88) S. AKABORI et T. KANEKO. — *Bul. Chem. Soc. Japan*, 1939, 14-1.
- (89) R. W. VIRTUE et H. LEWIS. — *J. Biol. Chem.* 1933, 95-100.

- (90) E. BRAND, G. F. CAHILL et R. J. BLOCK. — *J. Biol. Chem.* 1935, 110-399.
- (91) F. BERNHEIM et M. BERNHEIM. — *J. Biol. Chem.* 1935, 109-131.
- (92) N. W. PIRIE. — *Biochem. J.* 1934, 28-305.
- (93) S. A. KOSER, S. D. FINCKLE, A. DORFMAN, M. V. GORDON et F. SAUNDERS. — *J. Infect. Diseases* 1938, 62-209.
- (94) P. FILDER et G. M. RICHARDSON. — *Brit. J. Exp. Pat.* 1937, 18-292.
- (95) P. CHAIX et C. FROMAGEOT. — *Bul. Soc. Chim. Bio.* 1936, 18-1436.
- (96) P. CHAIX et C. FROMAGEOT. — *C. R. Ac. Sc.* 1936, 202-983.
- (97) P. CHAIX et C. FROMAGEOT. — *Enzymologia*, 1937, 1-321.
- (98) F. BERNHEIM, M. BERNHEIM et D. M. WEBSTER. — *J. Biol. Chem.* 1935, 110-165.
- (99) S. C. ANDREW. — *J. Biol. Chem.* 1938, 122-687.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
--------------------	----

1^{re} PARTIE

CHAPITRE I. — Généralités	17
CHAPITRE II. — Préparation et Synthèse.....	23
CHAPITRE III. — Séparation et Dosage.....	28
CHAPITRE IV. — Etat naturel.....	38
CHAPITRE V. — Physiologie de la Méthionine.....	43

II^e PARTIE

CHAPITRE VI. — La Méthionine du sang total de sujets normaux.....	63
CHAPITRE VII. — La Méthionine du sang total de malades hépatiques.....	65
CHAPITRE VIII. — La Méthionine du sang total de malades atteints de néphrite.	86
CHAPITRE IX. — La Méthionine du sang total de malades divers.....	99
CHAPITRE X. — La répartition du soufre total entre plasma et globules	112

III^e PARTIE

CONCLUSIONS	121
BIBLIOGRAPHIE	126

Imp. spéciale de la Librairie Le François, 91, bd St-Germain, Paris.
